

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Philipps-Universität zu Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. F. Schleyer

Untersuchungen über den ATP-, ADP- und AMP- Gehalt im Leichenblut in Beziehung zum Leichenalter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Marie-Luise Frickenstein

aus Essen

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Philipps-Universität zu Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. F. Schleyer

Untersuchungen über den ATP-, ADP- und AMP- Gehalt im Leichenblut in Beziehung zum Leichenalter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg



vorgelegt von

Marie-Luise Frickenstein

aus Essen

Marburg 1967



angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 19.5.1967

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. et med. dent. H. Heuser

Referent: Prof. Dr. med. F. Schleyer

Korreferent: Doz. Dr. med. C. Sekeris

Inhalt

	<u>Seite</u>
I. <u>Einleitung</u> (Grundlagen)	1
1. Die Bedeutung des Adenylsäuresystems für den Stoffwechsel	1
2. Die Wirkung von ATP im Muskel	3
3. ATP-, ADP- und AMP-Konzentrationen im menschlichen Blut	5
4. Die Totenstarre	8
II. <u>Experimenteller Teil</u>	12
1. Methodik	12
2. Material, Versuchsgang, Berechnungs- weise	15
3. Ergebnisse	19
a) ATP-Konzentrationen	19
b) ADP-Konzentrationen	27
c) AMP-Konzentrationen	33
III. <u>Besprechung</u>	39
IV. <u>Zusammenfassung</u>	54
V. <u>Literatur</u>	55

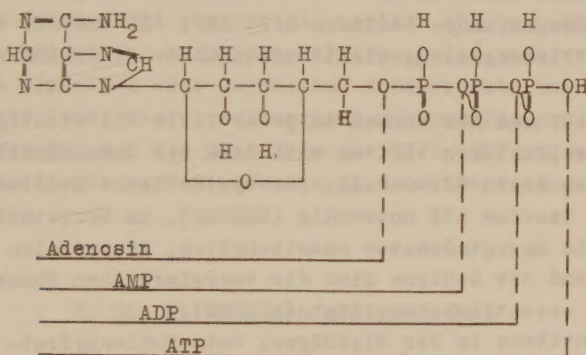
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen:

AMP	Adenosin-5'-monophosphorsäure
ADP	Adenosin-5'-diphosphorsäure
ATP	Adenosin-5'-triphosphorsäure
DPN ⁺	Diphosphopyridinnukleotid
DPNH	Reduziertes Diphosphopyridinnukleotid
GADPH	Glyzerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase
IMP	Inosinmonophosphorsäure
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MK	Myokinase
PEP	Phosphoenolpyruvat
PGK	Phosphoglyzerat-Kinase
PK	Pyruvat-Kinase

I. Einleitung (Grundlagen)

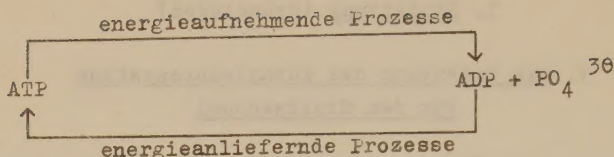
1. Die Bedeutung des Adenylsäuresystems für den Stoffwechsel

Das Adenylsäuresystem - Adenosin-5'-monophosphorsäure (AMP), Adenosin-5'-diphosphorsäure (ADP) und Adenosin-5'-triphosphorsäure (ATP) - wird von drei verschiedenen Phosphorylierungsstufen des Adenosins gebildet. Die Bauelemente dieser Nukleotide AMP, ADP und ATP sind in der Reihenfolge Base - Kohlenhydrat - Phosphorsäure, die mit der Hydroxylgruppe des Kohlenhydrats in Stellung 5 verestert ist, vereinigt.



Die einzelnen Komponenten des Adenylsäuresystems können durch Phosphorsäureaufnahme und -abgabe leicht ineinander übergehen.

Die besondere Bedeutung der ATP und ADP liegt in ihrer Fähigkeit, Phosphatreste zur Phosphorylierung bereitzustellen und bei der Dephosphorylierung Phosphat aufzunehmen, Energie für energieverbrauchende Reaktionen zu speichern oder durch ihre Spaltung freizusetzen. BÜCHER definiert das ATP-System als ein System der Energieüberführung, "... bei dem die Komponenten nach dem Transportakt wieder in den Ausgangszustand zurückkehren, die Materie beim Transport der Energie also einen Kreislauf vollführt".



Bei der Abspaltung eines Phosphorsäuremoleküls von ATP durch das Ferment Adenosintriphosphatase entsteht ADP, und es werden 11 500 Kalorien pro Mol für chemische- oder mechanische Leistungen frei; bei der Abspaltung zweier Phosphorsäuregruppen durch das Ferment Apyrase werden 12 000 Kalorien frei, und es entsteht AMP (LANG). Diese Vorgänge sind reversibel, wenn Phosphorsäure und Energie zur Resynthese von ATP vorhanden sind. Unter Aufnahme und Wiederabgabe von Energie und Phosphorsäure befinden sich AMP, ADP und ATP ständig in einem "Fließgleichgewicht" miteinander (HERBRAND und JAEGER).

ATP, ADP und AMP kommen in jeder Zelle als wichtige Stoffwechselfaktoren vor. So enthalten die Tubuluszellen der Niere einen hohen ATP-Gehalt, für synthetische Leistungen der Leber ist dauernd ATP notwendig (GERBER), im Herzstoffwechsel ist ATP als Energiedonator unentbehrlich, am normalen Funktionszustand des Gehirns sind die energiereichen Phosphatbindungen wesentlich beteiligt (BÜCHER).

ATP entsteht in der Glykolyse, beim Kohlenhydrat- und Fettabbau und beim oxydativen Endabbau von Körperbaustoffen im Zitronensäurezyklus. Bei der Glykolyse werden bei der Diphosphoglyzerinsäure-Dephosphorylase- und der Pyruvatkinase-Reaktion insgesamt vier energiereiche ATP-Bindungen neu gebildet. Jedoch werden wieder zwei zum Aufbau von Fruktose-1,6-diphosphorsäure aus Glukose verbraucht, so dass die Glykolyse nur 2 ATP pro Molekül Glukose für andere Reaktionen zur Verfügung stellt. Die meiste Energie zum Aufbau von ATP entsteht bei der Oxydation des Pyruvats im Zitronensäurezyklus.

Die auf dem Wege der glykolytischen und oxydativen Phosphorylierung entstandene ATP kann von der Zelle für verschie-

dene Leistungen verwertet werden: in der Hexokinaserreaktion werden die labilen Phosphatgruppen der ATP vollständig auf Zucker übertragen. Umgekehrt ist für den Aufbau von freien Zuckern aus Di- und Polysacchariden ATP notwendig. Hier wirkt es als Coferment zum Aufbau von Saccharose aus Glukose-1-phosphat + Fruktose. Ausserdem ist es als Coferment an der Bildung von Purinribosiden, den Vorstufen der Nukleotide aus Ribose-1-phosphat und Hypoxantin beteiligt. Auch in den Prozess der Azetylierung, der Fettsäuresynthese und der Zitronensäuresynthese ist das ATP-System eingeschlossen.

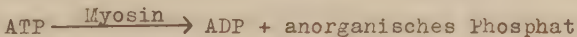
Kreatinphosphat bildet im Muskel eine Energiereserve für die Muskelkontraktion. Es wird nach der LOHMANN'schen Reaktion gebildet:



Dieser Vorgang ist reversibel, so dass ATP nach der Muskelkontraktion wieder aufphosphoryliert werden kann, unabhängig von Glykolyse oder Oxydation. Andererseits muss Kreatinphosphat immer wieder regeneriert werden. Das geschieht erstens über das bei der Glykolyse gebildete ATP und zweitens über ATP liefernde oxydative Vorgänge, z.B. Oxydation der Milchsäure.

2. Die Wirkung von ATP im Muskel

Von der Trockensubstanz des Muskels entfällt der grösste Teil auf Eiweiss. Eines der wichtigsten Proteine des Muskels ist neben Aktin und Tropomyosin das Myosin. Aktin und Myosin verbinden sich reversibel zu Aktomyosin, dem die Kontraktionsfähigkeit der Muskelfaser zuzuschreiben ist. ENGELHARDT und LJUBIMOWA zeigten, dass Myosin enzymatische Eigenschaften besitzt und die Dephosphorylierung der ATP zu ADP bei pH 7 bedingt:



Die Muskelkontraktion ist nur durch ein Zusammenwirken von Aktin, Myosin, ATP, K-, Ca- und Mg-Ionen und der fermentativen Eigenschaft des Myosins als ATP-ase möglich.

Bei der Berührung des Aktomyosins mit ATP bei Gegenwart von Ca-Ionen werden die Aktomyosinfäden dehnbar, eine Eigenschaft, die man als "Weichmacherwirkung" der ATP bezeichnet. Diese "Weichmacherwirkung" geht von dem ungespaltenen ATP aus und ist die Voraussetzung für die Kontraktion. Die eigentliche Kontraktion folgt mit der Spaltung der ATP durch die ATP-ase in Gegenwart von Mg-Ionen.

Über die chemischen Vorgänge, die die Energie während und nach der Kontraktion liefern, finden sich in der Literatur voneinander abweichende Theorien: Nach der verbreitesten Annahme ist die ATP-Spaltung unmittelbar mit der Verkürzung des Aktomyosinfadens gekoppelt, bei der unmittelbar mechanische Energie für die Kontraktion bereitgestellt wird. ATP würde dabei in ADP und anorganischen Phosphor gespalten. In der Relaxationsperiode würde ADP nach der LOHMANN'schen Reaktion wieder zu ATP aufphosphoryliert.

Nach einer zweiten Theorie wäre das Aktomyosinmolekül im relaxierten Zustand mit grosser potentieller Energie geladen, die bei der Kontraktion ohne sofortige Nachlieferung von chemischer Energie in mechanische Arbeit verwandelt werden könnte (HEGGLIN und LÜTHY). Die ATP-Spaltung zur Energiebereitstellung folgt demnach mit der Relaxation der Faser.

FLECKENSTEIN sieht die Energiequelle für die Muskelarbeit darin, dass der Muskel die Differenz intra- und extrazellulärer Ionenkonzentrationen von Na^+ - und K^+ -Ionen ausnutzt. Nach dieser Theorie wirkt die ATP-Spaltung als indirekter Energiespender zur Wiederherstellung des Konzentrationsgefälles.

Bei allen drei Theorien kann nicht auf ATP verzichtet werden, jedoch könnte man ATP als direkten oder indirekten Energiespender betrachten.

3. ATP-, ADP-, AMP-Konzentrationen im menschlichen Blut

ATP, ADP und AMP sind in den Erythrozyten enthalten und normalerweise im Serum nicht nachweisbar. Erst nach Zerstörung der Erythrozytenmembran oder durch Permeabilitätssteigerung gelangen sie ins Serum. LAURER und PFEFFER beobachteten ein spiegelbildliches Verhalten von ATP im Plasma und Vollblut nach Zerstörung der Zellmembran durch Pyrufer: innerhalb der ersten vier Stunden sank der ATP-Spiegel im Vollblut, während er gleichzeitig im Plasma anstieg. LAVES (1965) konnte bei akuten hypoxämischen Zuständen (asthmatischen Anfällen, kongenitalen Herzfehlern, nach Lungenresektion) ATP, ADP und AMP im Serum nachweisen. Auch nach therapeutischen Röntgenbestrahlungen Geschwulstkranker wurde vier Stunden nach der Bestrahlung ATP im Plasma nachgewiesen. Mit dem ATP-Anstieg im Plasma nahm als Ausdruck der Zerstörung der Erythrozytenmembran der Kaliumgehalt zu (MAURER und PFEFFER).

Die Normalwerte im Vollblut werden in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben:

für ATP mit 10-26-32 mg-% (DENNEMANN, GERBER, HEGGLIN und LÜTHY, MALLACH und LAUDAHN, STARK und WEISE;)

für ADP mit 1,96-3,94-500 mg-% (DENNEMANN, GERBER, MALLACH und LAUDAHN, STARK und WEISE);

für AMP mit 0,40-0,72-1,20 mg-% (DENNEMANN, GERBER, MALLACH und LAUDAHN, STARK und WEISE).

Unter normalen Bedingungen liegen die ATP-Werte beim Mann höher als bei der Frau, entsprechend seiner höheren Erythrozytenzahl. Werden die Messergebnisse aber auf die Anzahl der Erythrozyten bezogen, so sind die Werte beim Mann und bei der Frau annähernd gleich hoch. Keinen Unterschied weist jedoch der Quotient ATP/ADP auf (VOGEL). In der Fetal- und Neugeborenenperiode werden entsprechend der grösseren Volumen- und Erythrozytenzahl höhere Werte gemessen. (PLASCENTRÄGER)

Der Grund für die unterschiedlichen Angaben der Normalwerte kann in den verschiedenen Bestimmungsmethoden und auch in unterschiedlichen Konzentrationen von Mensch zu Mensch liegen (BOETTGE, JAEGER und MITTENZWEI). ROTTINO, HOFFMANN und ALBAUM beobachteten Konzentrationsunterschiede innerhalb mehrerer Monate bei demselben Menschen.

Bei Patienten mit inneren Krankheiten zeigten sich deutliche Veränderungen im Adenylsäuresystem (VOGEL). Es war auffällig, dass niedrigen Gesamtadenylsäurewerten - bei gleichbleibender AMP, leicht erhöhter ADP und stark abgefallener ATP - in den einzelnen Fällen ein erniedrigter ATP/ADP-Quotient entsprach. LAUDAHN untersuchte das Verhalten von ATP bei Leber- und Herzkranken. Bei akuter Hepatitis waren die ATP-Werte regelmässig erhöht, mit Maximalwerten bis zu 94 mg-%. Diese Werte blieben bei schweren Parenchymschäden erhöht, bei leichten Schäden fielen sie wieder zum Ausgangswert ab. Bei Leberzirrhose und chronischer Hepatitis waren die Veränderungen nicht sehr ausgeprägt. Bei einem frischen Schub im Verlauf einer Leberzirrhose oder chronischen Hepatitis konnten auch der akuten Hepatitis entsprechende ATP-Werte beobachtet werden. Die Werte fielen bei therapeutisch kompensierten Zirrhosen teilweise zur Norm ab, während sie bei unbeeinflussbaren Zirrhosen konstant blieben. Beim Herzmuskelinfarkt ergaben die Messungen in den ersten zwei bis drei Tagen erhöhte ATP-Werte, die danach wieder zum Normalwert abfielen. Nur bei begleitender Herzinsuffizienz blieben diese Werte erhöht.

LAVES (1965) beobachtete mit Hilfe der UV-Spektralphotometrie und anderer Bestimmungsmethoden sowohl im agonalen, als auch im postmortalen Blutserum das Auftreten von ADP und AMP. Das Blut stammte aus inneren Blutergüssen - Hämothorax, Hämoperikard, Bauchhöhlenblutungen. Es zeigte sich, dass die Maxima aller Kurven der agonalen Blutungen im UV-Bereich zwischen denen des Vitalserums und des postmortalen Serums lagen. Weiterhin konnten perakut tödliche und langsam verlaufende innere Verblutungen unterschieden werden: die

Maxima der perakuten Verblutungen lagen denen des Vitalserums näher, während die der langsam verlaufenden Verblutungen sich mehr in den Bereich der postmortalen Maxima verlagerten. Da bei perakuten Verblutungen, z.B. Aortenruptur, schlagartig überwiegend arterielles, noch nicht hypoxämisches Blut in die Körperhöhlen einströmt, bleibt der Blutanteil des hypoxämischen Blutes klein, das Maximum dieser Kurve bleibt nahe dem der Vitalblutkurve. Bei langsam verlaufender Verblutung dagegen ist die hypoxämische Blutmenge, die agonal in die Körperhöhle austritt, grösser, so dass agonal auch mehr ADP und A.P. ins Serum übertreten können, und das Maximum im UV-Bereich sich in den des postmortalen verschiebt. So lasse sich mit Hilfe der UV-Spektralphotometrie, ergänzt durch chemische Analysen, eine Aussage machen, ob eine Körperhöhlenblutung vital, agonal oder postmortal entstanden sei.

Über das Verhalten von ATP, ADP und AMP im Leichenblut ist sonst in der Literatur bisher wenig berichtet worden. MALLACH und LAUDAHN machten erstmalig quantitative biochemische Untersuchungen am Leichenblut. Es zeigte sich dabei, dass alle drei Substratkonzentrationen im Leichenblut wesentlich höher liegen als im Blut lebender gesunder Menschen (Tabelle I). Es konnte eine Korrelation zum Leichenalter für ATP, ADP und AMP festgestellt werden (vgl. auch Abb. 2 und 4).

Tab. I. Vergleich der Konzentrationsmittelwerte von AMP,ADP,ATP

Substrat mg-%	Vitalblut			Leichenblut					
	v.cubitalis			v.femoralis					
				reine Messwerte			$\bar{x}$	Hämatokrit	
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s		$\bar{x}\%$	s
AMP	67	1,10	0,19	69	2,91	1,31	3,67	79,2	9,0
ADP	67	3,94	0,37	71	7,49	2,62	9,47	79,1	9,2
ATP	50	23,3	2,6	70	26,7	9,2	33,6	79,4	9,0

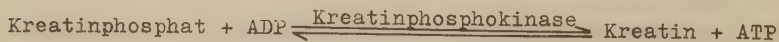
nach MALLACH und LAUDAHN

Durchschnitt des Leichenalters 73 Std., n = Anzahl der Fälle;
 $\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert; s = Standardabweichung

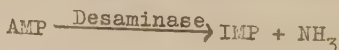
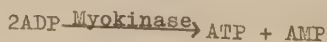
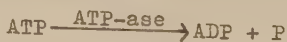
4. Die Totenstarre

Am lebenden arbeitenden Muskel unterscheidet man die anaerobe Kontraktionsphase und die aerobe Erholungsphase. Beim Eintritt des Todes ist infolge des Kreislaufstillstandes keine Sauerstoffzufuhr mehr möglich, die aerobe Erholungsphase des Muskels fällt weg. Es kommt zu einer Kontraktion der glatten und gestreiften Muskulatur. Da nur noch anaerobe Umsetzungen im postmortalen Muskel möglich sind, wird das noch vorhandene Glykogen in der anoxydativen Glykolyse zu Milchsäure abgebaut. Der Gehalt an Milchsäure steigt an, der pH-Wert des Muskels verschiebt sich ins Saure.

Als Ursache der Totenstarre nahm man zunächst diese verstärkte Milchsäurebildung im Muskel an. CLAUDE und HOET und MARKS bewiesen aber, dass die Starre auch ohne das Vorhandensein von Milchsäure einsetzt. Dieser Beweis wurde unterstützt durch den Eintritt der Totenstarre an glykogenarmen Muskeln, bei denen nach Insulingaben, also vitalem Glykogenschwund, keine Milchsäure gebildet werden konnte (MUELLER). Man liess die Milchsäurehypothese fallen und sah die Ursache in dem Abbau des Nukleotids ATP bei fehlender Resynthese. Solange im Muskel noch Glykogen und Kreatinphosphat vorhanden sind, ermöglichen die anaerobe Glykolyse und der Abbau von Kreatinphosphat die Resynthese nach der LOHMANNschen Reaktion:



Während dieser Phase stehen Abbau und Resynthese von ATP im Gleichgewicht miteinander. Allmählich verschiebt sich dieses Gleichgewicht zugunsten des ATP-Zerfalls, indem die De-phosphorylierung die Rephosphorylierung überschreitet (BATE-SMITH und BENDALL). In diesem Stadium entstehen Ammoniak und Inosinmonophosphat (I.M.P) in demselben Masse wie ATP abgebaut wird (BATE-SMITH und BENDALL, BENDALL und DAVEY, DVÖRÁK).



Der zeitliche Eintritt der Totenstarre ist nicht bei allen Muskeln gleich. Bei ATP-Reserven und einem Vorrat an ATP-liefernden Verbindungen zum Zeitpunkt des Todes setzt sie verzögert ein. So ist es verständlich, dass vor dem Tode stärker beanspruchte Muskeln schneller starr werden als ausgeruhte, energiereiche Muskeln. Der Herzmuskel verfügt im Gegensatz zum Skelettmuskel über geringe anaerobe Energiereserven und höhere Fermentaktivität (DÖRING). Er deckt seinen Energiebedarf hauptsächlich in der oxydativen Phosphorylierung, also in aeroben Reaktionen. Wie beim Skelettmuskel ist auch hier der zeitlich unterschiedliche Eintritt der Starre auf den Gehalt an ATP und ATP-liefernden Verbindungen zurückzuführen. Der unterschiedliche ATP-Gehalt im Skelettmuskel kann Folge verschieden starker Beanspruchung einzelner Muskelgruppen sein; beim Herzmuskel führt dagegen unterschiedliche Sauerstoffzufuhr zu verminderter Energiebereitstellung. Versuche von FORSBERG - beschrieben von DÖRING - an stark-, leicht- und nichtanoxämischen Kaninchenherzen zeigten, dass der Grad der Anoxämie kurz vor dem Tode den Eintritt der Starre bestimmt:

Im stark anoxämischen Herzen sind zum Zeitpunkt des Todeseintritts die Energiereserven Kreatinphosphat und Glykogen ziemlich abgebaut, der ATP-Spiegel ist auf die Hälfte seines Normalwertes herabgesetzt. Der Herzmuskel verfügt postmortal nur noch über geringe Energiereserven für die ATP-Synthese. Die postmortale Glykogenolyse setzt rasch ein, der Milchsäurespiegel steigt infolge des verstärkten Glykogenabbaus steil an, so dass der pH-Wert des Muskels sauer wird und die ATP-ase-Aktivität hemmt. Der ATP-Abbau und die Glykogenolyse sind zwar infolge der ATP-ase-Inaktivität verlangsamt, jedoch ist der ATP-Vorrat bei dem geringen Ausgangswert rasch abgebaut, so dass die Starre sehr schnell einsetzt.

Am leicht anoxämischen Herzen sind zum Zeitpunkt des Todes noch Glykogenreserven vorhanden, der Kreatinphosphatgehalt ist aber schon wie beim anoxämischen Herzen abgebaut.

Der postmortale langsame Glykogenabbau hält den ATP-Spiegel noch längere Zeit aufrecht. Im Vergleich zum stark anoxämischen Herzen liegt der ATP-Ausgangswert nur etwas höher, steigt aber an und fällt weit langsamer ab.

Am nichtanoxämischen Herzen konnten zum Zeitpunkt des Todeseintritts den Vitalwerten entsprechende Kreatinphosphat- und ATP-Werte gemessen werden. Kreatinphosphat stellt in diesem Falle eine zusätzliche Energiequelle für die ATP-Synthese dar. Trotz dieser zusätzlichen Energiequelle und einem erhöhten ATP-Ausgangswert wird das Glykogen im nichtanoxämischen Herzen schneller abgebaut als im leicht anoxämischen Herzen (Abb. 1).

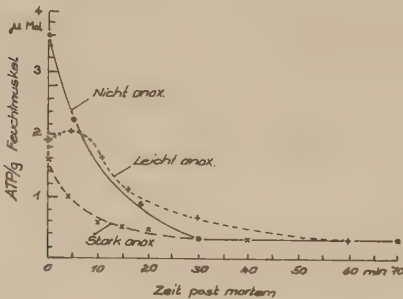


Abb. 1. Postmortaler ATP-Abfall im stark anoxämischen (— — —), leicht anoxämischen (---) und nicht anoxämischen (—) Kaninchenherzen. Nach DÖRING

Der unterschiedliche zeitliche Eintritt der Totenstarre wird durch die ATP-ase-Aktivität im Muskel bewirkt, die der pH-Wert des postmortalen Muskels bestimmt. Die ATP-ase-Aktivität ist am Neutralpunkt am grössten, bei pH 6,8 am kleinsten. Beim stark und leicht anoxämischen Herzen liegt der pH-Wert infolge des hohen Milchsäurespiegels im sauren Bereich, die ATP-ase-Aktivität ist dadurch gehemmt. Im nicht-anoxämischen Muskel ist der pH-Wert infolge des geringen Milchsäuregehaltes normal, die ATP-ase ist wirksam, so dass ATP und Glykogen rasch abgebaut werden. Durch diese ATP-ase-Aktivität im nichtanoxämischen Herzmuskel tritt trotz des

hohen Energiegehaltes die Totenstarre im Vergleich zum leicht anoxämischen Herzen nicht verzögert ein.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der Eintritt der Totenstarre am Herz- und Skelettmuskel nicht allein vom ATP-Gehalt und von ATP-liefernden Verbindungen abhängt, sondern wesentlich von der ATP-ase-Aktivität bestimmt wird. Der pH-Wert des Muskels kann bei der Kreatinphosphat-Spaltung in den alkalischen Bereich verschoben werden. Sind im postmortalen Muskel noch Kreatinphosphat-Reserven vorhanden, so wird die Säuerung des Muskels verzögert und die ATP-ase-Aktivität bleibt damit länger erhalten.

Die Milchsäurebildung überdauert die Ausbildung der Starre und nimmt erst in einer späteren Phase der Totenstarre ab. Bei der Lösung der Starre verschiebt sich der pH-Wert von 5,8 zu pH 6,4 (SCHWARZFISCHER). Die Lösung geht mit verstärkter Ammoniakbildung einher. Nach der Lösung bekommt der Muskel seine weiche Beschaffenheit wieder. Die Lösung der Starre ist ein rein postmortaler Vorgang, während ihre Entstehung als supravitaler Vorgang betrachtet werden kann.

II. Experimenteller Teil

Aufgabe der Untersuchung war eine Prüfung der im Titel genannten Beziehungen.

1. Methodik

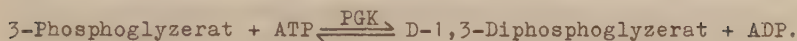
Zur Bestimmung der einzelnen Komponenten des Adenylsäuresystems sind mehrere Methoden, u.a. kolorimetrische- und photometrische Verfahren, die Ionenaustausch-Chromatographie, Elektrophorese und enzymatische Methoden in der Literatur beschrieben worden.

Die ATP-, ADP- und AMP-Bestimmungen dieser Arbeit im Leichenblut wurden auf der Grundlage des von WARBURG entwickelten "optischen Tests" mit Hilfe enzymatischer Testmethoden am Photometer-"Eppendorf" bei einer Wellenlänge von $366\text{ m}\mu$ und der Temperatur von 25°C vorgenommen.

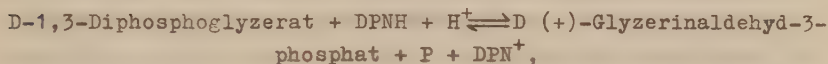
Der optisch-enzymatische Test beruht auf der Lichtabsorption eines der an der Reaktion beteiligten Coenzyme oder Substrate. Für solche Messungen verwendet man häufig die Absorption von reduziertem Diphosphopyridinnukleotid (DPN-H), dessen Absorptionsmaximum bei $340\text{ m}\mu$ liegt. Das oxydierte Diphosphopyridinnukleotid (DPN) zeigt im Wellenlängenbereich von 300 bis $400\text{ m}\mu$ keine Absorption. Aus diesem Grunde können die Dehydrogenasereaktionen mit dem Coenzym DPN durch Zu- oder Abnahme der Extinktion bei 340 oder $366\text{ m}\mu$ gemessen werden. Bei der Konzentrationsbestimmung von Substraten und Coenzymen wird der gesamte Umsatz des Substrates, der Endwert der Reaktion, unter Fermentüberschuss gemessen. Direkt DPN-H abhängige Fermentreaktionen werden im sog. direkten optischen Test gemessen. Nicht alle Fermente zeigen direkt DPN-H abhängige Reaktionen. Diese werden im sog. zusammengesetzten optischen Test nachgewiesen, indem die DPN-H abhängige Reaktion nur als Indikatorreaktion dient.

Prinzip der ATP-Bestimmung:

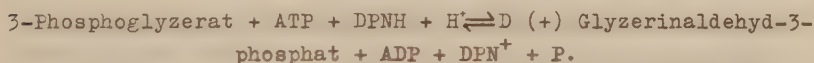
Das Enzym PGK katalysiert die Reaktion



Bestimmt man die Menge D-1,3-Diphosphoglyzerat über die durch GAPDH katalysierte "Indikatorreaktion"

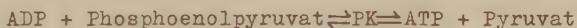


so ist die durch den DPN-H Verbrauch verursachte Extinktionsabnahme ein Mass für die vorliegende ATP-Menge und -Messgrösse, da das Gleichgewicht der Reaktionsfolge auf der Seite des DPN liegt. Daraus folgt die Gesamtgleichung



Prinzip der ADP-AMP-Bestimmung:

ADP wird zu ATP durch Phosphoenol-pyruvat in der durch das Ferment PK katalysierten Reaktion aufphosphoryliert:



Dabei entsteht eine der ADP-Konzentrationen äquivalente Pyruvatmenge, die in folgender durch LDH katalysierten Reaktion bestimmt wird:



Das bei dieser Reaktion verbrauchte DPNH ist der umgesetzten ADP-Menge äquivalent. Ist nun nach den beiden oben beschriebenen Reaktionen ADP vollständig umgesetzt worden, so wird in demselben Reaktionsansatz AMP bestimmt. AMP wird mit Hilfe des bei der ADP-Bestimmung entstandenen ATP über das Ferment MK zu ADP überführt nach der Gleichung



Verwendete Reagentien

Es wurden "Testkombinationen" der Firma Boehringer verwendet. Diese enthalten die für eine bestimmte Anzahl von Versuchen notwendigen Reagentien.

Reagentien für die ATP-Bestimmung:

1. Triäthanolamin-hydrochlorid
2. Natriumkarbonat, Na_2CO_3 wasserfrei
3. Magnesiumsulfat, $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$
4. D-3-Phosphoglyzerat, Na-Salz
5. Reduziertes Diphosphopyridinnukleotid, DPNH
6. Glyzerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase, GAPDH
7. Phosphoglyzerat-Kinase, PGK
8. 0,6 M Perchlorsäure

Reagentien für ADP- und AMP-Bestimmung:

1. Triäthanolamin-hydrochlorid, TRA
2. Kaliumkarbonat, K_2CO_3 wasserfrei
3. Magnesiumsulfat, $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$
4. Kaliumchlorid, KCL
5. Phosphoenol-pyruvat, PEP
6. Reduziertes Diphosphopyridinnukleotid, DPNH
7. Pyruvat-Kinase, PK
8. Laktat-Dehydrogenase, LDH
9. Myokinase, MK
10. 0,6 M Perchlorsäure

Erforderliche Glasgeräte:

- 0,1 ml geeichte Messpipetten
- 0,2 ml geeichte Messpipetten
- 1,0 ml geeichte Messpipetten
- 5,0 ml geeichte Messpipetten
- Zentrifugengläser
- 100 ml Messkolben
- 50 ml Messkolben
- 20 ml Messkolben
- 10 mm Glasküvetten

2. Material, Versuchsgang, Berechnungsweise

Das Leichenblut wurde aus der V. femoralis rechts und (oder) links entnommen. Die Leichen stammten zum Teil aus dem Material des Institutes für gerichtliche Medizin, zum Teil aus dem Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. P. Gedigk).

Für die ATP-Bestimmung wurde das Blut sofort nach der Entnahme enteiweissst, um ein Absinken des ATP-Spiegels zugunsten von ADP auszuschliessen: 1 ml Blut und 1 ml 0,6 M eiskalte Perchlorsäure wurden nacheinander in ein Zentrifugenglas pipettiert, mit einem Glasstab gemischt und 5 min bei 3 000 U/min zentrifugiert. Vom eiweissfreien klaren Überstand konnten nach 30 Minuten Temperieren im Wasserbad auf 25° C 0,2 ml zur ATP-Bestimmung eingesetzt werden.

Bestimmungsansatz: In die 10 mm Küvette wurden nacheinander pipettiert:

2,40 ml fertiges Reaktionsgemisch (0,10 M Triäthanolaminpuffer pH 7,6; 4×10^{-3} M MgSO_4 ; 6×10^{-3} M 3-Phosphoglyzerat ad 50 ml Aqua bidest.)

0,04 ml DPNH

0,20 ml Überstand nach Enteiweissung.

Bei 366 $\text{m}\mu$ wurde die Extinktion E_1 gegen Wasser abgelesen, danach

0,04 ml GAPDH/PGK

eingemischt, und nach 5 Minuten die Extinktion E_2 abgelesen. Die Extinktionsdifferenz

$$\Delta E = E_1 - E_2$$

geht in die Berechnung ein.

Die Reaktion verläuft unter den angegebenen Bedingungen stöchiometrisch. Eine Extinktionsdifferenz ΔE von 0,100 entspricht bei 366 $\text{m}\mu$ 0,0303 μMol DPNH/ml und damit ebensovielen μMolen ATP/ml. Auf den Küvetteninhalt von 2,68 ml bei 10 mm Schichtlänge bezogen wären das 0,0812 μMol ATP bzw. 41,18 μg ATP.

Bei Stillstand der Reaktion nach 3 bis 5 Minuten konnte die Extinktion E_1 bei $366\text{ m}\mu$ abgelesen werden. Danach kamen hinzu

0,02 ml Pyruvatkinase-Suspension
(1 mg Enzymprotein/ml)

Die Reaktion stand nach 3 bis 5 Minuten (E_2), und zur Ermittlung der Extinktion E_3 wurden 0,02 ml Myokinase-Suspension (5 mg Enzymprotein/ml) hinzupipettiert. Die Reaktion stand nach 5 Minuten (E_3).

Auch diese Reaktion verläuft unter den angegebenen Bedingungen stöchiometrisch. Für die Messung bei $366\text{ m}\mu$ entspricht die Extinktionsdifferenz ΔE von 0,100 $0,0303\text{ }\mu\text{Mol DENH/ml}$, ebensovielen $\mu\text{Molen ADP}$ und halb so vielen $\mu\text{Molen AMP}$. In einem Küvetteninhalt von 2,29 ml ADP bzw. 2,31 ml AMP bei einer Schichtlänge von 10 mm für eine Wellenlänge von $366\text{ m}\mu$ entsprechen $0,0700\text{ }\mu\text{Mol ADP} = 29,9\%$ und $0,0350\text{ }\mu\text{Mol AMP} = 12,15\%$. Zur Berechnung des ADP- und AMP-Gehaltes im ml des untersuchten Blutes muss die bei der Enteiweissung und Neutralisation des Percalorsäure-Extraktes eingetretene Verdünnung berücksichtigt werden. Da 1 ml Blut 1,06 g wiegt und rund 80% seines Gewichtes an Flüssigkeit enthält, wiegen 5 ml Blut 5,3 g. Werden 5 ml Blut eingesetzt, so ergibt die Enteiweissung

$$5,3 \times 80/100 + 5 = 9,24\text{ ml Extrakt}$$

Davon werden 4 ml mit 1 ml $\text{TRA/K}_2\text{CO}_3$ neutralisiert, und von diesen 5 ml 2 ml zur Bestimmung eingesetzt. Die Gesamtverdünnung beträgt

$$9,24/5 \times 5/4 \times 1/2 = 1,155 : 1$$

Die Umrechnung auf ADP und AMP/ml Blut geschieht mit dem Faktor 1,155. Die Faktoren 29,9 und 12,15 ergeben sich aus den oben angegebenen Umrechnungen. Demnach ist der Multiplikator

$$34,53 = 29,9 \times 1,155$$

für die ADP-Konzentration

$$14,03 = 12,15 \times 1,155$$

für die AMP-Konzentration zu errechnen.

$$E_1 - E_2 = \Delta E \text{ ADP}$$

$$\Delta E \text{ ADP} \times 34,53$$

$$E_2 - E_3 = \Delta E \text{ AMP}$$

$$\Delta E \text{ AMP} \times 14,03$$

$$=$$

$$\text{mg-\% ADP im Blut}$$

$$=$$

$$\text{mg-\% AMP im Blut}$$

Als Bezugsgrösse der Einzelmesswerte wurde der Hämatokritwert angenommen. Damit wurde einer Empfehlung von MALLACH und LAUDAHN entsprochen, die sie wie folgt begründen:

Postmortal könnte durch Fortfall der physiologischen Permeabilitätsschranken ein Austausch der Substrate zwischen Erythrozyten und Serum und Serum und Gewebe möglich sein. Solange die postmortalen Stoffwechselvorgänge nicht bekannt sind, ist es sinnvoll, den Messwert auf den entsprechenden Hämatokrit zu beziehen. So beobachteten MALLACH und LAUDAHN einen Anstieg der ATP-Konzentrationen im Femoralvenenblut, der sich aber in einen signifikanten Abfall verwandelte, wenn die Messwerte auf den zugehörigen Hämatokrit bezogen wurden. Weiterhin konnten Konzentrationsunterschiede im Jugularvenenblut und Femoralvenenblut derselben Leichen ausgeglichen werden, als die Messwerte auf den Hämatokrit bezogen wurden.

Die Hämatokritbestimmung wurde nach BOEHRINGER in U-förmig gebogenen, graduierten Glasröhrchen von 1 - 1,5 mm Durchmesser vorgenommen. Mit einem Schlauchmundstück wurde Gas Blut soweit in das Röhrchen aufgezogen, dass es beiderseits bis zur Marke 5 gefüllt war, danach 30 Minuten bei einer Tourenzahl von 3 000 U/min zentrifugiert, bis sich die Blutkörperchensäule innerhalb einer Minute konstant verhielt. Das Blutkörperchenvolumen konnte dann an der Skaleneinteilung beider Schenkel des U-förmigen Röhrchens abgelesen werden. Die Summe beider Skalenwerte, multipliziert mit 10 (= %-Gehalt) ergab den Hämatokritwert. Auf

die so gewonnenen Hämatokritwerte wurde jeweils die ATP-, ADP- und AMP-Konzentration nach folgender Umrechnungsart bezogen: Beispiel Fall Nr. 48 (Tabelle II a). Konzentrationsangaben in mg/100 ml x 100, dividiert durch den Hämatokrit in %. Für den ATP-Messwert von 26,47 mg-% bei einem Hämatokrit von 40% beträgt der auf Hämatokrit bezogene Messwert

$$\frac{26,47}{\frac{40}{100}} = \frac{26,47 \times 100}{40} = 66,18 \text{ mg-\%}$$

3. Ergebnisse

Die Messergebnisse, Angaben über Geschlecht, Lebensalter, Todesursache und Leichenalter, wurden tabellarisch dargestellt.

Die Gesamtheit der Fälle liess sich dem Leichenalter entsprechend in 4 Zeitintervalle einteilen. Somit ergeben sich je 4 Tabellen für die ATP-, ADP- und AMP-Bestimmungen, gegliedert in:

Zeitintervall I : Leichenalter 10 - 25 Stunden

Zeitintervall II : Leichenalter 25 - 35 Stunden

Zeitintervall III: Leichenalter 35 - 45 Stunden

Zeitintervall IV : Leichenalter 45 - 67 Stunden

Als gemeinsames Merkmal für alle aufgezeichneten Messwerte kann vorweg festgestellt werden, dass alle reinen Messwerte, sowohl im rechten als auch im linken Femoralvenenblut, niedriger ausfallen als die auf Hämatokrit bezogenen Messwerte der Leiche. Fall Nr. 38 auf Tabelle III a kann als zufällige Ausnahme gewertet werden.

a) ATP-Konzentrationen

Anzahl der untersuchten Fälle: 53

Zeitintervall I (Leichenalter 10 - 25 Stunden),

Tabelle II a; Anzahl der Fälle: 9

Die reinen Messwerte aus linkem und rechtem Femoralvenen-

blut einer jeden Leiche differieren bis auf eine Ausnahme nicht beträchtlich voneinander: im Fall Nr. 39 ergibt sich mit 20,19 mg-% eine aus dem Gesamtbild herausfallende hohe Differenz, die einen Zusammenhang zur Todesursache vermuten lässt (Hypernephrom).

Bei den auf Hämatokrit bezogenen Messwerten fallen die Differenzen dagegen recht unterschiedlich hoch aus: Die geringste Abweichung nimmt den Wert 2,47 mg-% (Fall Nr. 56), die grösste den Wert 28,59 mg-% (Fall Nr. 17) an.

Die gemittelten, auf Hämatokrit bezogenen Messwerte liegen ziemlich eng beieinander. Der bereits als Ausnahme herausgestellte Fall Nr. 39 hat den hohen mittleren Hämatokritwert von 171,15 mg-%.

Als Gesamtergebnis für das Zeitintervall 10 bis 25 Stunden Leichenalter ergibt sich bei den hier untersuchten 9 Fällen bei einem durchschnittlichen Leichenalter von 19,33 Stunden ein arithmetischer Mittelwert $\bar{x}$ von 86,32 mg-%. Die Streuung um das $\bar{x}$ errechnet sich als einfache Abweichung (Standardabweichung s) nach folgendem in der Statistik gebräuchlichen Streuungsmass zur Messung der Abweichungen der einzelnen Glieder (x_i) einer statistischen Reihe vom arithmetischen Mittel ($\bar{x}$) nach der Formel:

$$(1) \quad s = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})}{n}$$

mit $s = 22,7$ mg-%; als mittlere quadratische Abweichung nach der Formel:

$$(2) \quad \sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

mit $\sigma = 35,7$ mg-%.

Die Symbole der Formeln haben die Bedeutung:

$\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert

x_i = Einzelfall

n = Anzahl der Fälle

$n-1$ = Freiheitsgrad

s = einfache Streuung (Standardabweichung)

σ = mittlere quadratische Abweichung

Zeitintervall II (Leichenalter 25 - 35 Stunden),

Tabelle II b; Anzahl der Fälle: 25

Zwischen den in jedem Fall vorgenommenen Messungen im rechten und linken Femoralvenenblut ergibt sich bei den reinen Messwerten als kleinste Differenz der Wert 0,38 mg-% (Fall Nr. 26), als grösste Differenz der Wert 19,04 mg-% (Fall Nr. 36).

Für die auf Hämatokrit bezogenen Werte errechnet sich eine minimale Differenz von 3,08 mg-% (Fall Nr. 1), eine maximale Differenz von 47,48 mg-% (Fall Nr. 36). Im Zeitintervall II bildet der Fall Nr. 9 im Bereich der reinen Messwerte eine Ausnahme (Todesursache: Myotonia dystrophica) mit einer Spanne von 32,37 mg-% zwischen den Messungen im rechten und linken Femoralvenenblut. Für die auf Hämatokrit bezogenen Messwerte bleibt die Differenz jedoch mit 34,56 mg-% unter dem Maximalwert der gesamten Gruppe.

Um die stark differierenden, auf Hämatokrit bezogenen Einzelmessungen zusammenzufassen, wurden sie gemittelt. Die 25 gemittelten Werte bilden den gemeinsamen arithmetischen Mittelwert $\bar{x}$ bei 57,78 mg-%. Die einfache Streuung um $\bar{x}$ errechnet sich nach Formel (1) mit $s = 11,58$ mg-%, die mittlere quadratische Abweichung um $\bar{x}$ nach Formel (2) mit $\sigma = 13,29$ mg-%. In diesem Zeitintervall beträgt das durchschnittliche Leichenalter 30,32 Stunden.

Zeitintervall III (Leichenalter 35-45 Stunden),

Tabelle II c; Anzahl der Fälle: 12

Die Messungen im rechten und linken Femoralvenenblut einer jeden Leiche stimmten bei den reinen Messwerten im günstigsten Fall überein (Fall Nr. 46). Die grösste Differenz ergab sich mit 17,14 mg-% (Fall Nr. 35).

Zwischen den auf Hämatokrit bezogenen Messwerten ergab sich die grösste Spanne bei 28,59 mg-% (Fall Nr. 10), die geringste in diesem Bereich bei 1,39 mg-% (Fall Nr. 42). Diese Angaben gelten nicht für den Ausnahmefall Nr. 33 (Todesursache: akute Herzinsuffizienz), für den die Differenz der auf Hämatokrit bezogenen Messwerte 47,46 mg-% beträgt.

Das arithmetische Mittel $\bar{x}$ aller auf Hämatokrit bezogenen gemittelten 12 Werte ergibt sich bei einem durchschnittlichen Leichenalter von 38,33 Stunden mit 50,15 mg-%. Die Streuung nach dem Streuungsmass der Formel (1) errechnet sich mit $s = 19,05$ mg-%, nach dem Streuungsmass der Formel (2) mit $\sigma = 24,61$ mg-%.

Zeitintervall IV (Leichenalter 45 - 67 Stunden),
Tabelle II d; Anzahl der Fälle: 7

Im Fall Nr. 47 ergibt sich eine Übereinstimmung in den reinen Messwerten aus rechtem und linkem Femoralvenenblut. Die grösste Abweichung ist in Fall Nr. 14 mit 11,42 mg-% festzustellen.

Die auf Hämatokrit bezogenen Einzelergebnisse weisen die kleinste Differenz mit 6,34 mg-% (Fall Nr. 31) und die grösste mit 17,73 mg-% (Fall Nr. 47) auf.

Das arithmetische Mittel $\bar{x}$ aus den gemittelten auf Hämatokrit bezogenen Ergebnissen errechnet sich bei den 7 Fällen dieses Zeitintervalles mit 41,31 mg-%. Das durchschnittliche Leichenalter entspricht 56 Stunden. Die Streuung um $\bar{x}$ als Standardabweichung beträgt 11,30 mg-%, als mittlere quadratische Abweichung 13,50 mg-%.

Zeitintervall I: Leichenalter 10 bis 25 Std.

Nr.	Geschl.	Lebens- alter	Krankengeschichte	Leichen- alter	Blut- entnahme- stelle	Häma- tokrit	reine Messwerte	auf Hämato- krit bezogene Messwerte	Gemittelte auf Hämato- krit bezoge- ne Messwerte
48	♂	52	Urämie, Lungentuberkulose	10	sinistra dextra	40 31	26,47 23,43	66,18 75,58	70,88
24	♂	45	Tod durch Verbluten	11	sinistra dextra	47	20,19	42,95	42,95
38	♀	62	Aneurysmaruptur der a. carotis interna	18	sinistra dextra	43 49	38,47 45,90	89,47 93,67	91,57
17	♂	66	Urämie, Anämie	20	sinistra dextra	20 18	19,05 12,00	95,25 66,66	80,95
56	♂	30	Meningoencephalitis	21	sinistra dextra	67,5 54	46,66 38,66	69,12 71,59	70,35
49	♀	38	Hirntumor	22	sinistra dextra	64	57,52	89,88	89,88
39	♂	46	Hypernephrom der Niere mit Metastasen	24	sinistra dextra	37,5 21,5	59,61 39,42	158,96 183,34	171,15
12	♂	42	Aneurysmaruptur der a. carotis interna	24	sinistra dextra	39 45	40,95 38,09	105,00 84,64	94,82
8	♀	45	Uteruscarcinom	24	sinistra dextra	56 60	35,23 39,42	62,92 65,70	64,31

Tabelle II b

Zeitintervall II: 25 bis 35 Stunden Leichenalter

Nr.	Geschl.	Lebens- alter	Todesursache	Leichen- alter	Blut- entnahme- stelle	Häma- tokrit	reine Meßwerte	auf Hämato- krit bezogene Meßwerte		Gemittelte auf Hämato- krit bezoge- ne Meßwerte
								A	T P mg-%	
				Std.	Vena femorialis	%				
24	♀	71	Rectumcarcinom	25	sinistra dextra	24 24	19,43 15,81	80,95 65,88	73,42	
25	♀	80	Schädelbasisbruch	25	sinistra dextra	41 47	20,76 18,85	50,63 40,11	45,37	
36	♂	40	Herzmuskelinfarkt	26	sinistra dextra	63 52	32,38 51,42	51,40 98,88	75,14	
37	♂	42	Herzmuskelinfarkt	26	sinistra dextra	68 43,5	41,90 33,52	61,62 77,06	69,34	
21	♀	68	Apoplexie	27	sinistra dextra	72 70	34,28 23,23	47,61 33,19	40,40	
44	♀	63	Tod durch Verbluten	28	sinistra dextra	44,5	22,47	50,49	50,49	
51	♂	11	Tod durch Verbluten	28	sinistra dextra	67,5 70	32,76 45,90	48,53 65,57	57,05	
15	♀	71	Perf. Ulcus duodeni	29	sinistra dextra	39 38	19,04 12,38	48,82 32,57	40,70	
26	♀	67	Mammacarcinom	29	sinistra dextra	57 52	28,38 28,76	49,78 55,31	52,55	
27	♂	74	Mesenterialvenenthrombose	30	sinistra dextra	60 58	32,76 35,42	54,60 61,07	57,83	
9	♀	38	Myotonia dystrophica	30	sinistra dextra	67,5 54	68,56 36,19	101,57 67,01	84,29	
6	♂	60	Metastatischer Lebertumor	30	sinistra dextra	43 58	29,52 32,95	68,65 56,81	62,73	
1	♂	59	Bronchialcarcinom	31	sinistra dextra	52 50	34,28 31,42	65,92 62,84	64,38	
29	♀	67	Chronische lymph. Leukose	32	sinistra dextra	43 33	26,66 23,43	62,00 71,00	66,50	
54	♀	43	Verschlussikterus, Lues III	32	sinistra dextra	34 33	23,76 28,19	72,82 85,42	79,12	
23	♂	34	E-605-Vergiftung	32	sinistra dextra	44 44	30,66 19,44	69,68 44,18	56,94	
32	♂	49	Akute Herzinsuffizienz	32	sinistra dextra	63 82	24,76 28,57	39,30 34,84	37,07	
7	♀	56	Chronische Pyelonephritis	32	sinistra dextra	43 43	26,66 22,47	62,00 52,25	57,12	
11	♀	67	Hirntumor	33	sinistra dextra	67 62	35,23 23,81	52,58 38,40	45,49	
41	♀	51	Gallenblasenperforation	33	sinistra dextra	57,5 52	32,38 27,62	56,31 53,12	54,72	
2	♂	43	Bronchialcarcinom	33	sinistra dextra	43 52	22,85 32,38	53,13 62,26	57,69	
3	♂	63	Hirntumor	33	sinistra dextra	45 52	20,00 17,14	44,44 32,96	38,70	
28	♂	48	Bronchialcarcinom	34	sinistra dextra	36 40	33,33 34,85	92,58 87,13	89,85	
43	♀	44	Multiple Sklerose	34	sinistra dextra	46 48	23,81 22,47	51,76 46,81	49,29	
53	♀	29	Asthma bronchiale	34	sinistra dextra	76	29,14	38,34	38,34	

Zeitintervall III: 35 bis 45 Stunden Leichenalter

Nr.	Geschl.	Lebensalter	Todesursache	Leichenalter Std.	Blut- entnahme- stelle	Häma- tokrit	reine Meßwerte	A T P mg-%		Gemittelte auf Hämato- krit bezoge- ne Meßwerte
								Vena femoralis	%	
22	♂	74	Leberzirrhose	35	sinistra dextra	30 31	12,95 14,09	43,16 45,45	44,31	
57	♀	54	Lungenödem	35	sinistra dextra	72 72,5	28,57 26,47	39,68 36,51	38,10	
50	♂	24	Tod durch Erschießen	35	sinistra dextra	75 60,5	24,57 15,24	32,76 25,19	28,98	
18	♂	54	Urämie	37	sinistra dextra	68 60	9,50 11,24	14,55 18,73	16,64	
42	♂	72	Tod durch Verbluten	37	sinistra dextra	61 43	17,33 11,62	28,41 27,02	27,72	
40	♀	44	Eingeklemmte Nabelhernie, Perforationsperitonitis	38	sinistra dextra	52 57,5	28,95 28,19	55,67 49,03	52,35	
55	♀	77	Diabetes mellitus	39	sinistra dextra	55 47	38,28 29,52	69,60 62,81	66,20	
19	♀	56	Chronische Pyelonephritis	39	sinistra dextra	47 46	18,09 13,52	38,48 29,39	33,94	
46	♂	56	Magencarcinom	40	sinistra dextra	60 57,5	27,62 27,62	46,03 48,03	47,03	
10	♂	48	Apoplexie	41	sinistra dextra	43 33	24,19 27,99	56,23 84,82	70,53	
35	♂	62	Chronische Pyelonephritis	42	sinistra dextra	57 61	33,33 50,47	58,47 82,74	70,60	
33	♀	68	Akute Herzinsuffizienz	42	sinistra dextra	45 56	58,09 45,71	129,08 81,62	105,35	

Tabelle II d

A T P
=====

Zeitintervall IV: Leichenalter 45 bis 67 Std.

Nr.	Geschl.	Lebensalter	Todesursache	Leichenalter	Blutentnahmestelle	Hämatokrit	reine Meßwerte	auf Hämatokrit bezogene Meßwerte	Gemittelte auf Hämatokrit bezogene Meßwerte
				Std.	Vena femoralis	%		A T P	mg-%
45	♀	34	Retothelsarkom	45	sinistra dextra	38 36	19,81 23,81	52,13 66,14	59,14
16	♀	62	Bronchialcarcinom mit Hirnmetastasen	47	sinistra dextra	55 43	7,62 11,43	13,85 26,58	20,22
14	♂	43	Alkoholvergiftung	54	sinistra dextra	80 65	22,85 11,43	28,56 17,58	23,07
5	♀	75	Uteruscarcinom	54	sinistra dextra	47 46	16,19 21,90	34,44 47,60	41,02
13	♂	40	Hirntumor	58	sinistra dextra	27 48	16,19 22,85	59,96 47,60	53,78
31	♂	39	Milzruptur	65	sinistra dextra	63 71	29,52 28,76	46,85 40,51	43,68
47	♂	85	Arterio-arteriolosklerotische Schrumpfnieren	67	sinistra dextra	30 43,5	17,14 17,14	57,13 39,40	48,27

b) ADP-Konzentrationen

Anzahl der untersuchten Fälle: 38

Zeitintervall I (Leichenalter 10 - 25 Stunden),

Tabelle III a; Anzahl der Fälle: 5

In diese Gruppe fällt der bereits als "zufällige Ausnahme" bezeichnete Fall Nr. 38, bei dem die auf Hämatokrit bezogenen Messwerte niedriger liegen als die reinen Messwerte. Bei den übrigen Fällen liegt der Unterschied zwischen den reinen Messwerten bei höchstens 0,67 mg-% (Fall Nr. 56), nämlich zwischen dem Wert von 6,13 mg-% aus der linken Femoralvene und 5,46 mg-% aus der rechten Femoralvene. Fall Nr. 48 stimmt in beiden Messungen überein.

Bei den auf Hämatokrit bezogenen Messwerten ist die Differenz mit 2,29 mg-% (Fall Nr. 12) am grössten, abgesehen vom Ausnahmefall Nr. 38, bei 0,57 mg-% (Fall Nr. 8) am kleinsten.

Im Gesamtergebnis bilden die gemittelten auf Hämatokrit bezogenen Werte das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bei 6,13 mg-%. Dem entspricht das durchschnittliche Leichenalter von 19 Stunden. Die Streuung um $\bar{x}$ beträgt 2,34 mg-% als Standardabweichung und 3,21 mg-% als mittlere quadratische Abweichung errechnet.

Zeitintervall II (Leichenalter 25 - 35 Stunden),

Tabelle III b; Anzahl der Fälle: 18

Die Differenz der Einzelmessungen im Blut der rechten und linken Femoralvene ist minimal in Fall Nr. 54 mit 0,11 mg-%, maximal in Fall Nr. 3 mit 1,98 mg-%. Den kleinsten und grössten Unterschied bei den auf Hämatokrit bezogenen Einzelwerten weisen Fall Nr. 25 mit 0,09 mg-% und Fall Nr. 3 mit 3,58 mg-% auf.

Als Gesamtergebnis für das Zeitintervall 25 bis 35 Stunden Leichenalter ergibt sich aus 18 gemittelten, auf Hämatokrit bezogenen Werten ein arithmetischer Mittelwert $\bar{x}$ von 6,96 mg-%, um den die Streuung nach Formel (1) 1,95 mg-%, nach Formel (2) 2,91 mg-% beträgt. In dieser Dekade beträgt das durchschnittliche Leichenalter 31 Stunden.

Zeitintervall III (Leichenalter 35 - 45 Stunden),

Tabelle III c; Anzahl der Fälle: 10

Die grösste Differenz zwischen den reinen Messergebnissen aus rechtem und linkem Femoralvenenblut entsteht in Fall Nr. 33 mit einem Wert von 2,00 mg-%. In Fall Nr. 35 liegen diese Werte nur um 0,08 mg-% auseinander.

Bei den auf Hämatokrit bezogenen Messwerten fallen die Messungen im Fall Nr. 10 sehr unterschiedlich aus und differieren um 5,03 mg-%. Nur geringfügig (um 0,26 mg-%) weichen die Ergebnisse im Fall Nr. 55 voneinander ab.

Die gemittelten, auf Hämatokrit bezogenen Messwerte streuen um ihr arithmetisches Mittel $\bar{x}$ von 8,62 mg-% um 2,10 mg-% (Standardabweichung) und 2,87 mg-% (mittlere quadratische Abweichung); das durchschnittliche Leichenalter dieser Dekade liegt bei 38 Stunden.

Zeitintervall IV (Leichenalter 45 - 67 Stunden),

Tabelle III d; Anzahl der Fälle: 5

Die reinen Messergebnisse dieser Gruppe differieren um höchstens 1,21 mg-% (Fall Nr. 47) und mindestens 0,07 mg-% (Fall Nr. 14).

Subtrahiert man bei den auf Hämatokrit bezogenen Messergebnissen die Resultate aus linkem und rechtem Femoralvenenblut, so entsteht in Fall Nr. 13 die grösste Differenz dieser Gruppe mit 6,19 mg-%, die niedrigste in Fall Nr. 47 mit 0,11 mg-%.

Als arithmetischer Mittelwert ergibt sich aus den 5 gemittelten auf Hämatokrit bezogenen Messwerten $\bar{x}$ mit 8,21 mg-%. Aus Formel (1) errechnet sich die Streuung mit $s = 2,56$ mg-%; Formel (2) gibt σ mit 3,66 mg-% an. Das Leichenalter beträgt im Durchschnitt der an dieser Gruppe beteiligten Fälle 58 Stunden.

Tabelle III a

A D P
=====

Zeitintervall I: 10 bis 25 Std. Leichenalter

Nr.	Geschl.	Lebensalter	Todesursache	Leichenalter	Blutentnahmestelle	Hämatokrit	reine Meßwerte	auf Hämatokrit bezogene Meßwerte		Gemittelte auf Hämatokrit bezogene Meßwerte
								A	D P	
				Std.	Vena femoralis	%		mg-%		
48	♂	52	Urämie, Lungentuberkulose	10	sinistra	40	1,86	4,65	5,33	
					dextra	31	1,86	6,00		
38	♀	52	Aneurysmaruptur der a. carotis interna	18	sinistra	43	4,83	1,12	1,08	
					dextra	49	5,06	1,03		
56	♂	30	Meningoencephalitis	21	sinistra	67,5	6,13	9,08	9,60	
					dextra	54	5,46	10,11		
12	♂	42	Aneurysmaruptur der a. carotis interna	24	sinistra	39	3,45	8,85	7,71	
					dextra	45	3,54	6,56		
8	♀	45	Uteruscarcinom	24	sinistra	56	3,71	6,63	6,92	
					dextra	60	4,32	7,20		

Tabelle III b

Zeitintervall II: 25 bis 35 Std. Leichenalter

Nr.	Geschl.	Lebens- alter	Todesursache	Leichen- alter	Blut- entnahme- stelle	Häma- tokrit	reine Meßwerte	auf Hämato- krit bezogene Meßwerte		Gemittelte auf Hämato- krit bezoge- ne Meßwerte
								A	D	
				Std.	Vena femoralis	%				mg-%
25	♀	80	Schädelbasisbruch	25	sinistra dextra	41 47	4,21 4,87	10,27 10,36		10,32
34	♀	71	Rectumcarcinom	25	sinistra dextra	24 24	1,38 2,21	5,75 9,21		7,48
37	♂	42	Herzmuskelinfarkt	26	sinistra dextra	68 43,5	3,45 2,54	5,07 5,84		5,46
15	♂	71	Perf. Ulcus duodeni	29	sinistra dextra	39 38	3,71 3,45	9,51 9,08		9,30
26	♀	67	Mammacarcinom	29	sinistra dextra	57 52	3,63 4,58	6,37 8,81		7,59
6	♂	60	Metastatischer Lebertumor	30	sinistra dextra	43 58	3,02 2,16	7,02 3,72		5,37
9	♀	38	Myotonia destrophica	30	sinistra dextra	67,5 54	2,59 2,94	3,84 5,44		4,64
27	♂	74	Mesenterialvenenthrombose	30	sinistra dextra	60 58	4,83 6,22	8,05 10,72		9,39
1	♂	59	Bronchialcarcinom	31	sinistra dextra	52 50	1,55 1,90	2,98 3,80		3,39
7	♀	56	Chronische Pyelonephritis	32	sinistra dextra	43 43	2,76 3,11	6,42 7,23		6,83
29	♀	67	Chronische lymphat. Leukose	32	sinistra dextra	43	2,50	5,81		5,81
23	♂	34	E-605-Vergiftung	32	sinistra dextra	44 44	6,39 5,70	14,52 12,95		13,74
54	♀	43	Verschlußsiktterus, Lues III	32	sinistra dextra	34 33	1,73 1,62	5,09 4,91		5,00
32	♂	59	Akute Herzinsuffizienz	32	sinistra dextra	63 82	5,84 6,04	9,27 7,37		8,32
3	♂	63	Hirntumor	33	sinistra dextra	45 52	0,78 2,76	1,73 5,31		3,52
11	♀	67	Hirntumor	33	sinistra dextra	67 62	5,18 3,97	7,73 6,40		7,07
53	♀	29	Asthma bronchiale	34	sinistra dextra	76	3,88	5,11		5,11
28	♂	48	Bronchialcarcinom	34	sinistra dextra	36 40	2,99 2,23	8,31 5,58		6,95

Tabelle III c

Zeitintervall III: 35 bis 45 Stunden Leichenalter

Nr.	Geschl.	Lebensalter	Todesursache	Leichenalter	Blutentnahmestelle	Hämatokrit	reine Meßwerte	auf Hämatokrit bezogene Meßwerte	Gemittelte auf Hämatokrit bezogene Meßwerte
				Std.	Vena femoralis	%		A D P	mg-%
22	♂	74	Leberzirrhose	35	sinistra dextra	30 31	1,69 2,21	5,63 7,13	6,38
30	♂	60	Perforationsperitonitis	35	sinistra dextra	46	4,14	9,00	9,00
50	♂	24	Tod durch Erschießen	35	sinistra dextra	75 60,5	3,87 2,73	5,16 4,51	4,84
57	♀	54	Lungenödem	35	sinistra dextra	72 72,5	4,20 5,65	5,83 7,79	6,81
40	♀	44	Eingeklemmte Nabelhernie, Perforationsperitonitis	38	sinistra dextra	52 57,5	4,42 4,56	8,50 7,93	8,22
19	♂	56	Chronische Pyelonephritis	39	sinistra dextra	47 46	4,52 5,97	9,62 12,98	11,30
55	♀	77	Diabetes mellitus	39	sinistra dextra	55 47	3,80 3,37	6,91 7,17	7,04
10	♂	48	Apoplexie	41	sinistra dextra	43 33	2,33 3,45	5,42 10,45	7,94
35	♂	62	Chronische Pyelonephritis	42	sinistra dextra	57 61	5,70 5,78	10,00 9,48	9,74
33	♀	68	Akute Herzinsuffizienz	42	sinistra dextra	45 56	6,56 8,56	14,58 15,29	14,94

A D P

Tabelle III d

Zeitintervall IV: 45 bis 67 Std. Leichenalter

Nr.	Geschlecht	Lebensalter	Todesursache	Leichenalter	Blutentnahmestelle	Hämatokrit	reine Meßwerte	auf Hämatokrit bezogene Meßwerte	Gemittelte auf Hämatokrit bezogene Meßwerte
A D P mg-%									
45	♀	34	Retothelsarkom	45	sinistra	38	2,23	5,87	7,19
					dextra	36	3,06	8,50	
14	♂	43	Alkoholvergiftung	54	sinistra	80	2,42	3,03	3,43
					dextra	65	2,49	3,83	
13	♂	40	Hirntumor	58	sinistra	27	4,49	16,63	13,54
					dextra	48	5,01	10,44	
31	♂	39	Milzruptur	65	sinistra	63	5,01	7,95	7,60
					dextra	71	5,14	7,24	
47	♂	85	Arterio-arteriolo-sklerotische Schrumpfnieren	67	sinistra	30	2,80	9,33	9,28
					dextra	43,5	4,01	9,22	

c) AMP-Konzentrationen

Anzahl der untersuchten Fälle: 38

Zeitintervall I (Leichenalter 10 - 25 Stunden),

Tabelle IV a; Anzahl der Fälle: 5

Die Differenzen zwischen den Werten aus Blut der rechten und linken Femoralvene liegen bei den reinen Messwerten in einem Bereich von 0,04 mg-% (Fall Nr. 12) und 0,57 mg-% (Fall Nr. 56).

Bei den auf Hämatokrit bezogenen Einzelmesswerten in Fall Nr. 56 ergibt die Messung im rechten Femoralvenenblut den Wert 3,67 mg-%, im linken Femoralvenenblut den Wert von 3,54 mg-% und damit die geringste Differenz von 0,13 mg-% in dieser Gruppe. Die Messergebnisse im Fall Nr. 12 fallen in diesem Zeitintervall am weitesten auseinander, mit einer Differenz von 0,58 mg-%.

Aus den gemittelten, auf Hämatokrit bezogenen 5 Werten ist das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bei 3,43 mg-%. Die Streuung um diesen Mittelwert geben die Streuungsmasse (1) und (2) mit $s = 0,37$ mg-% und $\overline{G} = 0,53$ mg-% an. Das Leichenalter beträgt im Durchschnitt 19 Stunden.

Zeitintervall II (Leichenalter 25 - 35 Stunden),

Tabelle IV b; Anzahl der Fälle: 18

Die reinen Messwerte aus rechtem und linkem Femoralvenenblut stimmen mehrfach voll (Fälle Nr. 23; 54) oder annähernd (Fälle Nr. 37; 15; 26; 7) überein. Die unterschiedlichsten Messungen ergeben sich im Fall Nr. 27, bei dem die Messung im linken Femoralvenenblut um 1,19 mg-% höher ausfällt als im rechten.

Bei der auf Hämatokrit bezogenen Messergebnissen stimmt Fall Nr. 23 in beiden Messungen voll, Fall Nr. 15 annähernd und Fall Nr. 3 am wenigsten überein.

Im Gesamtergebnis aller 18 Fälle dieses Intervalls ergibt sich $\bar{x}$ als arithmetischer Mittelwert mit 3,55 mg-%, s als einfache Streuung um $\bar{x}$ mit 1,26 mg-% und $\overline{G}$ als mittlere quadratische Abweichung von $\bar{x}$ mit 1,60 mg-%.

Zeitintervall III (Leichenalter 35 - 45 Stunden),

Tabelle IV c; Anzahl der Fälle: 10

Die reinen Messwerte bilden in dieser Gruppe in Fall Nr. 55 mit 0,10 mg-% die geringste, in Fall Nr. 35 mit 0,77 mg-% die grösste Abweichung zwischen den Messungen im rechten und linken Femoralvenenblut.

Bei den auf Hämatokrit bezogenen Messwerten ergibt sich in Fall Nr. 57 mit 0,17 mg-% die minimale, in Fall Nr. 19 mit 1,57 mg-% die maximale Differenz der Dekade III. Beide Messungen und damit auch der gemittelte, auf Hämatokrit bezogene Wert im Fall Nr. 33 fallen im Vergleich zu den übrigen Messergebnissen extrem hoch aus.

Das arithmetische Mittel aus den gemittelten auf Hämatokrit bezogenen Messwerten liegt bei 3,64 mg-%, die Streuung um $\bar{x}$ errechnet sich als einfache Streuung mit $s = 0,95$ mg-%, als mittlere quadratische Abweichung mit $\sigma = 1,28$ mg-%. Das durchschnittliche Leichenalter liegt bei 38 Stunden.

Zeitintervall IV (Leichenalter 45 - 67 Stunden),

Tabelle IV d; Anzahl der Fälle: 5

Fall Nr. 45 differiert in den beiden reinen Messwerten um nur 0,07 mg-% und stimmt in den Messergebnissen aus rechtem und linkem Femoralvenenblut damit fast überein. Mit 0,49 mg-% ergibt sich im Fall Nr. 47 die grösste Abweichung dieses Zeitintervalls in den beiden Messergebnissen.

Bei den auf Hämatokrit bezogenen Messwerten bildet wiederum Fall Nr. 45 die kleinste Differenz mit 0,05 mg-%. Ungewöhnlich hohe Messwerte und eine gleichzeitig grosse Differenz von 3,11 mg-% zwischen den beiden Messwerten ergeben sich im Fall Nr. 13.

Der arithmetische Mittelwert aus den 5 gemittelten, auf Hämatokrit bezogenen Messwerten hat den Wert 3,69 mg-%. Die Streuung um $\bar{x}$ nach Formel (1) errechnet sich mit 1,50 mg-%, nach Formel (2) mit 2,06 mg-%. Das durchschnittliche Leichenalter beträgt 58 Stunden.

Tabelle IV a

Zeitintervall I: 10 bis 25 Std. Leichenalter

Nr.	Geschl.	Lebensalter	Todesursache	Leichenalter Std.	Blutentnahmestelle Vena femoralis	Hämatokrit %	reine Meßwerte	auf Hämatokrit bezogene Meßwerte	Gemittelte auf Hämatokrit bezogene Meßwerte
48	♂	52	Urämie, Lungentuberkulose	10	sinistra dextra	40 31	1,33 1,28	3,33 4,13	3,73
38	♀	52	Aneurysmaruptur der a. carotis interna	18	sinistra dextra	43 49	1,79 1,79	4,16 3,65	3,90
56	♂	30	Meningoencephalitis	21	sinistra dextra	67,5 54	2,48 1,91	3,67 3,54	3,60
12	♂	42	Aneurysmaruptur der a. carotis interna	24	sinistra dextra	39 45	1,44 1,40	3,69 3,11	3,40
8	♀	45	Uteruscarcinom	24	sinistra dextra	56 60	1,33 1,61	2,38 2,68	2,53

Tabelle IV b

A M P
=====

Zeitintervall II: 25 bis 35 Std. Leichenalter

Nr.	Geschl.	Lebensalter	Todesursache	Leichenalter	Blutentnahmestelle	Hämatokrit	reine Meßwerte	A M P		auf Hämatokrit bezogene Meßwerte	Gemittelte auf Hämatokrit bezogene Meßwerte
								Std.	%		
25	♀	80	Schädelbasisbruch	25	Vena femoralis sinistra dextra	41 47	1,75 2,09		4,27 4,45		4,36
34	♀	71	Rectumcarcinom	25	sinistra dextra	24 24	1,07 1,21		4,46 5,04		4,75
37	♂	42	Herzmuskelinfarkt	26	sinistra dextra	68 43,5	1,33 1,42		1,96 3,26		2,61
15	♂	71	Perf. Ulcus duodeni	29	sinistra dextra	39 38	1,44 1,40		3,69 3,68		3,69
26	♀	67	Mammacarcinom	29	sinistra dextra	57 52	1,96 1,99		3,44 3,83		3,64
6	♂	60	Metastatischer Lebertumor	30	sinistra dextra	43 58	1,54 1,12		3,58 1,93		2,76
9	♀	38	Myotonia dystrophica	30	sinistra dextra	67,5 54	1,05 1,26		1,56 2,33		1,95
27	♂	74	Mesenterialvenenthrombose	30	sinistra dextra	60 58	5,19 4,00		8,65 6,90		7,78
1	♂	59	Bronchialcarcinom	31	sinistra dextra	52 50	0,63 0,91		1,21 1,82		1,52
7	♀	56	Chronische Pyelonephritis	32	sinistra dextra	43 43	1,12 1,05		2,60 2,44		2,52
29	♀	67	Chronische lymphat. Leukose	32	sinistra dextra	43	2,17		5,65		5,05
23	♂	34	E-605-Vergiftung	32	sinistra dextra	44 44	2,10 2,10		4,77 4,77		4,77
54	♀	43	Verschlusssikterus, Lues III	32	sinistra dextra	34 33	0,81 0,81		2,38 2,45		2,42
32	♂	59	Akute Herzinsuffizienz	32	sinistra dextra	63 82	3,58 3,23		5,68 3,94		4,81
3	♂	63	Hirntumor	33	sinistra dextra	45 52	0,21 1,23		0,47 2,37		1,42
11	♀	67	Hirntumor	33	sinistra dextra	67 62	2,70 2,39		4,03 3,85		3,94
53	♀	29	Asthma bronchiale	34	sinistra dextra	76	1,42		1,87		1,87
28	♂	48	Bronchialcarcinom	34	sinistra dextra	36 40	1,61 1,44		4,47 3,60		4,04

Tabelle IV c

Zeitintervall III : 35 bis 45 Stunden Leichenalter

Nr.	Geschl.	Lebensalter	Todesursache	Leichenalter	Blutentnahmestelle	Hämatokrit	reine Meßwerte	auf Hämatokrit bezogene Meßwerte	Gemittelte auf Hämatokrit bezogene Meßwerte
				Std.	Vena femoralis	%		A M P	mg-%
22	♂	74	Leberzirrhose	35	sinistra dextra	30 31	1,13 1,42	3,77 4,58	4,18
30	♂	60	Perforationsperitonitis	35	sinistra dextra	46 46	2,09 2,09	4,54 4,54	4,54
50	♂	24	Tod durch Erschießen	35	sinistra dextra	75 60,5	2,08 1,37	2,77 2,26	2,52
57	♀	54	Lungenödem	35	sinistra dextra	72 72,5	2,03 1,92	2,82 2,65	2,74
40	♀	44	Eingeklemmte Nabelhernie, Perforationsperitonitis	38	sinistra dextra	52 57,5	1,43 1,80	2,75 3,13	2,94
19	♂	56	Chronische Pyelonephritis	39	sinistra dextra	47 46	1,44 2,13	3,06 4,63	3,85
55	♀	77	Diabetes mellitus	39	sinistra dextra	55 47	1,33 1,23	2,42 2,62	2,52
10	♂	48	Apoplexie	41	sinistra dextra	48 33	1,33 1,14	3,09 3,45	3,27
35	♂	62	Chronische Pyelonephritis	42	sinistra dextra	57 61	1,47 2,24	2,58 3,67	3,12
33	♀	68	Akutes Herzversagen	42	sinistra dextra	45 56	3,16 3,58	7,02 6,39	6,71

A M P
=====

Tabelle IV d

Zeitintervall IV: 45 bis 67 Std. Leichenalter

Nr.	Geschl.	Lebensalter	Todesursache	Leichenalter	Blutentnahmestelle	Hämatokrit	reine Meßwerte	A M P mg-%	Gemittelte auf Hämatokrit bezogene Meßwerte
				Std.	Vena femoralis	%			
45	♀	34	Retrothelsarkom	45	sinistra dextra	38 36	0,97 0,90	2,55 2,50	2,53
14	♂	43	Alkoholvergiftung	54	sinistra dextra	80 65	1,40 1,05	1,75 1,62	1,69
13	♂	40	Hirntumor	58	sinistra dextra	27 48	2,32 2,63	8,59 5,48	7,04
31	♂	39	Milzruptur	65	sinistra dextra	63 71	2,24 1,87	3,56 2,63	3,10
47	♂	85	Arterio-arteriosklerotische Schrumpfnieren	67	sinistra dextra	30 43,5	1,26 1,75	4,20 4,02	4,11

III. Besprechung

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob eine Korrelation zwischen dem Leichenalter und den ATP-, ADP- und AMP-Konzentrationen im Leichenblut besteht.

Als Bezugsgrösse wurde nach MALLACH und LAUDAHN der Hämatokrit angenommen, denn postmortal könnte durch den Fortfall der physiologischen Permeabilitätsschranken ein Austausch der Substrate zwischen Erythrozyten und Serum und Serum und Gewebe möglich sein. Die Hämatokritwerte als solche zeigen weder eine Beziehung zur ATP-, ADP- und AMP-Konzentration, noch zum Leichenalter. SCHLEYER bestimmte das postmortale Blutzellvolumen und konnte dabei eine Tendenz zum Steigen der Hämatokritwerte feststellen, während 50 Std. p.m. die Viscosität allgemein zunahm. Für eine exakte Todeszeitbestimmung waren die Ergebnisse aber nicht zu verwerten.

Die Messergebnisse beweisen, dass alle drei Substratkonzentrationen im Leichenblut höher liegen als im Normalblut. Der Anstieg im Leichenserum beruht offenbar auf der Hämolyse, d.h. dem Zerfall der roten Blutzellen. Dieser bewirkt ja übrigens auch einen Anstieg der GOT im Leichenserum.

Fall Nr. 48 der eigenen Untersuchungen soll zeigen, dass schon bei niedrigem Leichenalter die Substratkonzentrationen weit höher ausfallen als im Vitalblut. Dieser Fall mit dem niedrigsten Leichenalter aller untersuchten Fälle von 10 Stunden post mortem zeigt für alle drei Substratkonzentrationen gegenüber den Normalwerten einen Anstieg: der gemittelte, auf Hämatokrit bezogene Messwert für ATP (Tabelle II a) liegt mit 70,88 mg-% um mehr als das Doppelte höher als der maximale Normalwert von 32 mg-%, während der reine gemittelte Messwert von 24,95 mg-% unter dem maximalen Normalwert von 32 mg-% liegt. Der gemittelte, auf Hämatokrit bezogene Messwert dieses Falles für ADP liegt mit 5,33 mg-% höher als der maximale Normalwert von 5,00 mg-%, jedoch überschreitet er diesen nicht beträchtlich. Der gemittelte, reine Messwert bleibt im Normalbereich.

Die entsprechende AMP-Konzentration mit einem auf Hämatokrit bezogenen Wert von 3,73 mg-% liegt um 2,53 mg-% höher als der maximale Normalwert von 1,20 mg-%. Der reine Messwert von AMP überschreitet den angegebenen Normalwert um 0,11 mg-%. Die Messergebnisse der ATP-, ADP- und AMP-Konzentrationen im Leichenblut gleichen Leichenalters differieren zum Teil beträchtlich. Die Messungen für ATP bei einem Leichenalter von 24 Stunden liegen z.B. bei 171,15 mg-% (Fall Nr. 39), 94,82 mg-% (Fall Nr. 12) bis 64,31 mg-% (Fall Nr. 8).

Folgende Faktoren könnten die Messergebnisse unterschiedlich beeinflusst haben: Todesursache, Autolyse, Umgebungstemperatur, Geschlecht der Leiche. Aus der Gesamtheit der Fälle lassen sich aus der Tabelle der ATP-Bestimmungen nur drei Fälle entnehmen, bei denen die gemittelten, auf Hämatokrit bezogenen Messwerte bei gleicher Todesursache und gleichem Leichenalter annähernd übereinstimmen (Fall Nr. 11 und 3, Hirntumor; Fall Nr. 36 und 37, Herzmuskelinfarkt; Fall Nr. 44 und 51, Verkehrsunfall).

Um zu prüfen, ob sich auch dann schon eine annähernde Übereinstimmung ergibt, wenn die Fälle nur die gleiche Todesursache, jedoch unterschiedliches Leichenalter haben, wurde den Fällen Nr. 44 und 51 ein Fall gegenübergestellt, der zwar in der Todesursache, nicht aber im Leichenalter mit den zitierten Fällen übereinstimmt (Fall Nr. 24, Leichenalter 11 Stunden gegenüber 28 Stunden in den Fällen 44 und 51). Während die Fälle Nr. 44 und 51 die Messergebnisse 50,49 mg-% und 57,05 mg-% aufweisen, liegt Fall Nr. 24 mit einem Messergebnis von 42,95 mg-% (ebenso Fall Nr. 42 mit 27,72 mg-%) darunter. Beim Vergleich zwischen Fall Nr. 11 und 3 einerseits und Fall Nr. 49 und 13 andererseits können ebenfalls erhebliche Abweichungen festgestellt werden. Damit erhärtet sich die Vermutung, dass sich bei gleicher Todeszeit und Todesursache die Ergebnisse nähern.

Im Vergleich zu den ATP-Konzentrationen liegen die Mess-

ergebnisse der ADP- und AMP-Konzentrationen trotz übereinstimmender Todesursache und gleichem Leichenalter weit auseinander (Fall Nr. 3 und 11). Diese differierenden Messergebnisse könnten durch einen unterschiedlichen Dephosphorylierungsgrad von ATP zu ADP und AMP verursacht sein. Bei gleichem Leichenalter, aber unterschiedlicher Todesursache liegen für alle drei Substratkonzentrationen im Durchschnitt die Messergebnisse weiter auseinander.

Im allgemeinen Teil dieser Arbeit wurde schon ein Substratkonzentrationsunterschied im männlichen und weiblichen Normalblut herausgestellt. Aus nachstehender Tabelle V ist ersichtlich, dass auch im Blut männlicher und weiblicher Leichen ein Konzentrationsunterschied besteht, jedoch muss die Einschränkung gemacht werden, dass das mittlere Leichenalter zwischen männlichen und weiblichen Leichen auf der Tabelle nicht genau übereinstimmt. Ausserdem ist es sehr fraglich, ob eine statistische Signifikanz der Unterschiede vorliegt.

Tabelle V. Konzentrationsmittelwerte von ATP, ADP und AMP im Leichenblut

	ATP	ADP	AMP
	Konzentrationen mg-%		
Gesamtfälle	53	38	38
♂ Leichenalter Std.	34	35	35
Messwert ¹⁾	58,72	7,45	3,58
davon weiblich	25	16	16
♂ Leichenalter Std.	33	32	32
Messwert ¹⁾	57,60	7,00	3,40
davon männlich	28	22	22
♂ Leichenalter Std.	34	37	37
Messwert ¹⁾	59,73	7,78	3,71

¹⁾ auf Hämatokrit bezogen

Abbildung 2, 3 und 4 stellen die eigenen Messergebnisse für ATP, ADP und AMP im Leichenblut in Beziehung zum Leichenalter graphisch dar. Für ATP und AMP wurden zu Vergleichszwecken die Untersuchungsergebnisse von MALLACH und LAUDAHN aus deren graphischen Darstellungen abgelesen, auf Tabelle VII und VIII zusammengestellt und auf die Abbildung 2 und 4 übertragen.

Auf der Abszisse wurden das Leichenalter (hpm), auf der Ordinate die Konzentrationsangaben in mg-% abgetragen. In dieses Koordinatensystem wurden die im "Experimentellen Teil" in dem Unterabschnitt "Ergebnisse" herausgearbeiteten Werte eingetragen.

Danach liegt für ATP das mittlere Leichenalter der im Zeitintervall I bis IV zusammengefassten Fälle in Zeitintervall I bei 19, II bei 30, III bei 38 und IV bei 56 Stunden; für ADP und AMP entsprechend bei 19, 31, 38 und 58 Stunden.

Diesem durchschnittlichen Leichenalter wurden als Ordinatenwerte die Messergebnisse zugeordnet, die sich als arithmetischer Mittelwert, einfache und quadratische Streuung aus der Gesamtheit der gemittelten, auf Hämatokrit bezogenen Einzelwerte eines jeden Zeitintervalls berechnen liessen.

Aus Abbildung 2 lässt sich für die eigenen Messergebnisse in den 4 Zeitintervallen ein Abfall der ATP-Konzentrationen mit Zunahme des Leichenalters beobachten. So beträgt bei einem mittleren Leichenalter von 19 Stunden der gemittelte, auf Hämatokrit bezogene ATP-Messwert des ersten Zeitintervalls 86,32 mg-%, fällt mit dem Leichenalter von 30 Stunden auf 57,78 mg-%, von 38 Stunden auf 50,15 mg-% und von 56 Stunden auf 41,31 mg-% ab.

Aus den graphischen Darstellungen (Abb. 3 und 4) für ADP- und AMP-Messergebnisse ist ein Anstieg der Konzentrationen mit dem Leichenalter zu ersehen. Für die ADP-Messwerte ist der Anstieg in der Zeitspanne von 19 bis 58 Stunden post mortem nicht sehr steil: dem Leichenalter von 19 Stunden entspricht ein ADP-Messwert von 6,13 mg-%, der bei 31 Stunden post mortem auf 6,96 mg-% ansteigt und 38

Stunden post mortem einen Maximalwert von 8,62 mg-% erreicht, danach aber 58 Stunden nach dem Tode auf 8,21 mg-% abfällt.

Die AMP-Konzentrationen sind insgesamt niedriger als die entsprechenden ADP-Konzentrationen desselben Zeitintervalles. Bei dem Leichenalter von 19 Stunden liegt der AMP-Wert bei 3,43 mg-%, stieg nach 31 Stunden auf 3,55 mg-%, nach 38 Stunden auf 3,64 mg-% an und erreicht nach 58 Stunden den Wert 3,69 mg-%.

Ein Vergleich der eigenen Messergebnisse (Tab. V) mit denen von MALLACH und LAUDAHN (Tab. I) zeigt Übereinstimmung insofern, als eine Korrelation der Substratkonzentrationen zum Leichenalter besteht, und die Streuung der Einzelmessungen - wie aus den graphischen Darstellungen hervorgeht - beträchtlich ist.

Vergleicht man die auf Abb. 2 dargestellte eigene Kurve (handgeglättet) mit der von MALLACH und LAUDAHN, so entsprechen sich diese zwar in der Art des Verlaufes, jedoch liegen die Kurvenwerte von MALLACH und LAUDAHN niedriger. Dieses wird deutlich aus der Zusammenstellung in Tabelle VII. Bei einem Leichenalter von 20 Stunden - alle hier beschriebenen Werte wurden aus den Kurven abgelesen - übersteigt der eigene Messwert den von MALLACH und LAUDAHN um 36 mg-%. Mit höherem Leichenalter gleichen sich die Werte immer mehr an. Bei einem Leichenalter von 55 Stunden beträgt die Differenz nur noch 8 mg-%.

Auf Abbildung 4, die die AMP-Konzentrationen darstellt, steigen die zu vergleichenden Kurven in unterschiedlichem Masse an, was Tabelle VI veranschaulicht. Insgesamt gesehen, liegen die eigenen Messwerte nach Tabelle VIII höher als die von MALLACH und LAUDAHN. Die Differenzenspalte zeigt bei niedrigem Leichenalter aufsteigende Tendenz, bei höherem Leichenalter rücken die Werte enger zusammen und fallen bei einem Leichenalter von 53 Stunden zusammen.

Tabelle VI. Vergleich zwischen den Anstiegsraten der Messwerte nach MALLACH und LAUDAHN mit denen der eigenen Messwerte

AMP

h.p.m. Leichenalter	Anstieg in mg-%	
von/bis	Messwerte nach MALLACH und L.	eigene Messwerte
von 5 bis 10	+ 0,05	+ 0,20
von 10 bis 15	$\pm$ 0	+ 0,10
von 15 bis 20	+ 0,15	+ 0,10
von 20 bis 25	+ 0,10	+ 0,05
von 25 bis 30	+ 0,05	+ 0,10
von 30 bis 35	+ 0,05	+ 0,02
von 35 bis 40	+ 0,20	+ 0,06
von 40 bis 45	+ 0,10	+ 0,02
von 45 bis 50	+ 0,30	+ 0,03
von 50 bis 55	+ 0,20	$\pm$ 0

Tabelle VII. Vergleich zwischen den Messwerten nach MALLACH und LAUDAHN mit eigenen Messwerten (auf Hämatokrit bezogen)

ATP

h.p.m. Leichen- alter	Messwerte		Abweichungen Spalte 2 gegen Spalte 1
	MALLACH/ LAUDAHN	eigene	
	in mg-%		
	1	2	3
20	44	80	+ 36
25	43	66	+ 23
30	41	58	+ 17
35	39	53	+ 14
40	38	49	+ 11
45	37	46	+ 9
50	35	43	+ 8
55	34	42	+ 8

Tabelle VIII. Vergleich zwischen Messwerten nach MALLACH und LAUDAHN mit eigenen Messwerten (auf Hämatokrit bezogen)

AMP

h.p.m. Leichen- alter	Messwerte		Abweichungen Spalte 2 gegen Spalte 1
	MALLACH/ LAUDAHN	eigene	
	in mg-%		
	1	2	3
5	2,6	3,0	+ 0,4
10	2,65	3,2	+ 0,55
15	2,65	3,3	+ 0,65
20	2,8	3,4	+ 0,6
25	2,9	3,45	+ 0,55
30	2,95	3,55	+ 0,60
35	3,0	3,57	+ 0,57
40	3,2	3,63	+ 0,43
45	3,3	3,65	+ 0,35
50	3,6	3,68	+ 0,08
55	3,8	3,68	././ 0,12

Aus den vorstehenden Vergleichen geht hervor, dass die ATP-Konzentrationen der eigenen Messungen höhere Werte aufweisen als die von MALLACH und LAUDAHN. Da das mittlere Leichenalter (34 Stunden = 58,72 mg-%) niedriger liegt, ist dementsprechend eine höhere ATP-Konzentration festzustellen. Für die ADP- und AMP-Konzentrationsbestimmungen fällt beim Vergleich auf, dass der Messwert im Blut frischerer Leichen kleiner ist als im Blut älterer Leichen.

Der Abfall der ATP-Konzentrationen mit Zunahme des Leichenalters und das Ansteigen der ADP- und AMP-Konzentrationen mit Zunahme des Leichenalters lässt deutlich eine Abhängigkeit vom Leichenalter erkennen. Jedoch sind die Streuungen um den Mittelwert beträchtlich, so dass im Einzelfall eine zuverlässige Todeszeitbestimmung aus der Konzentration der ATP, ADP und AMP allein nicht exakt abzuleiten ist.

Diese Aussage bestätigen die Abbildungen 5, 6 und 7, auf denen die Einzelfälle der eigenen Untersuchungen als "Punktwolken" für die ATP-, ADP- und AMP-Konzentrationen dargestellt sind.

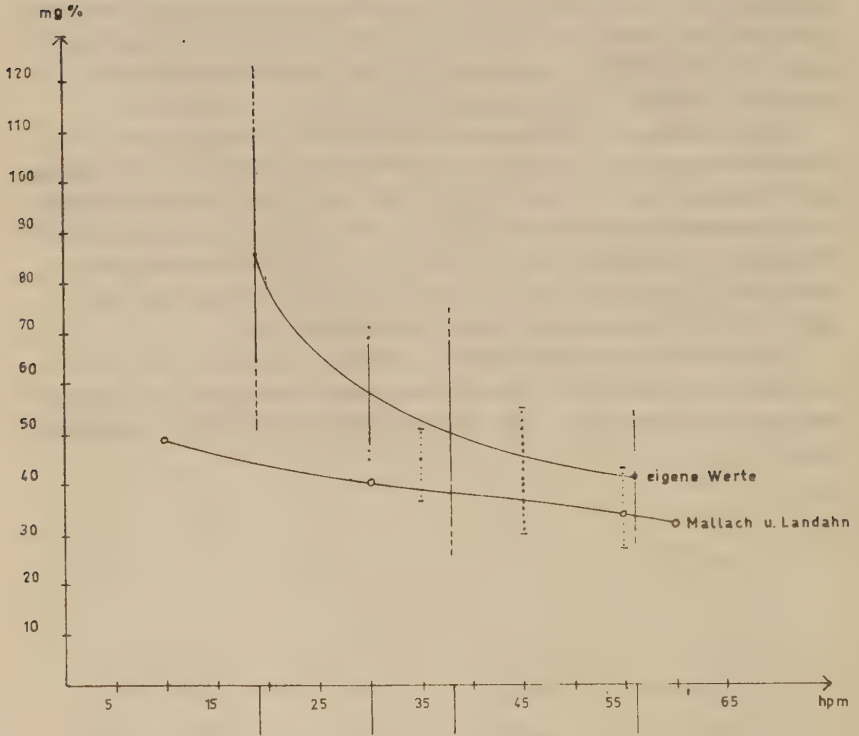


Abb. 2. Verhalten der auf Hämatokrit bezogenen ATP-Konzentrationen im Leichenblut in Abhängigkeit von der Todeszeit. Durchschnittswerte ($\bar{x}$); einfache Streuung (s), mittlere quadratische Abweichung (σ), einfache Streuung bei MALLACH und LAUDACH (s') des nach Zeitintervallen geordneten Leichenalters.



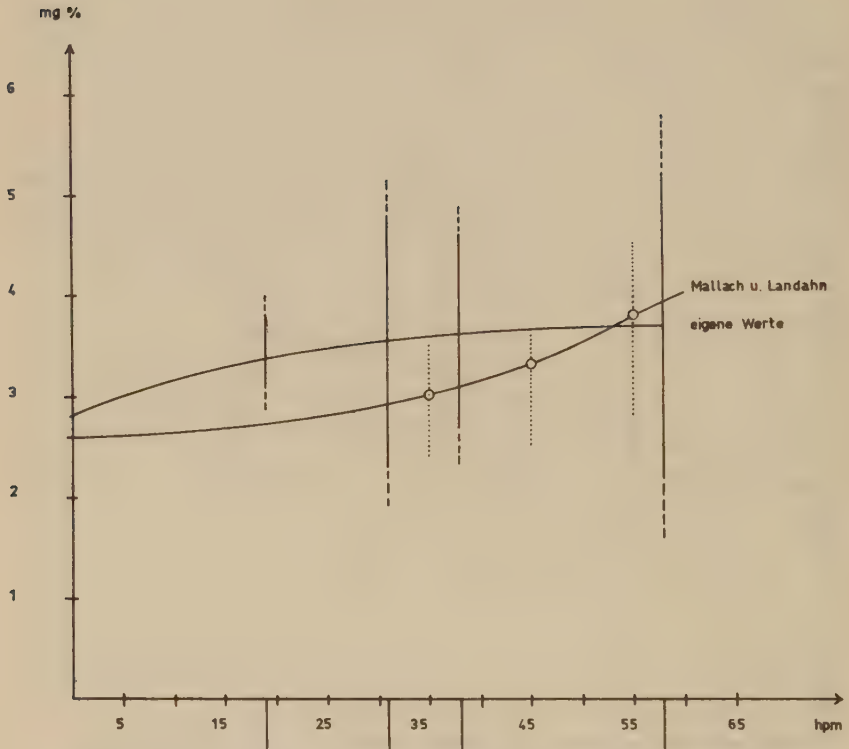


Abb. 4. Verhalten der auf Hämatokrit bezogenen AMP-Konzentrationen im Leichenblut in Abhängigkeit von der Todeszeit. Durchschnittswerte ($\bar{x}$); einfache Streuung (s), mittlere quadratische Abweichung ($\bar{\sigma}$), einfache Streuung bei MALLACH und LAUDAHN (s') des nach Zeitintervallen geordneten Leichenalters.

$$\left. \begin{array}{c} s \\ \left\{ \right. \\ \left. \right\} \end{array} \right\} \bar{\sigma} \quad s'$$

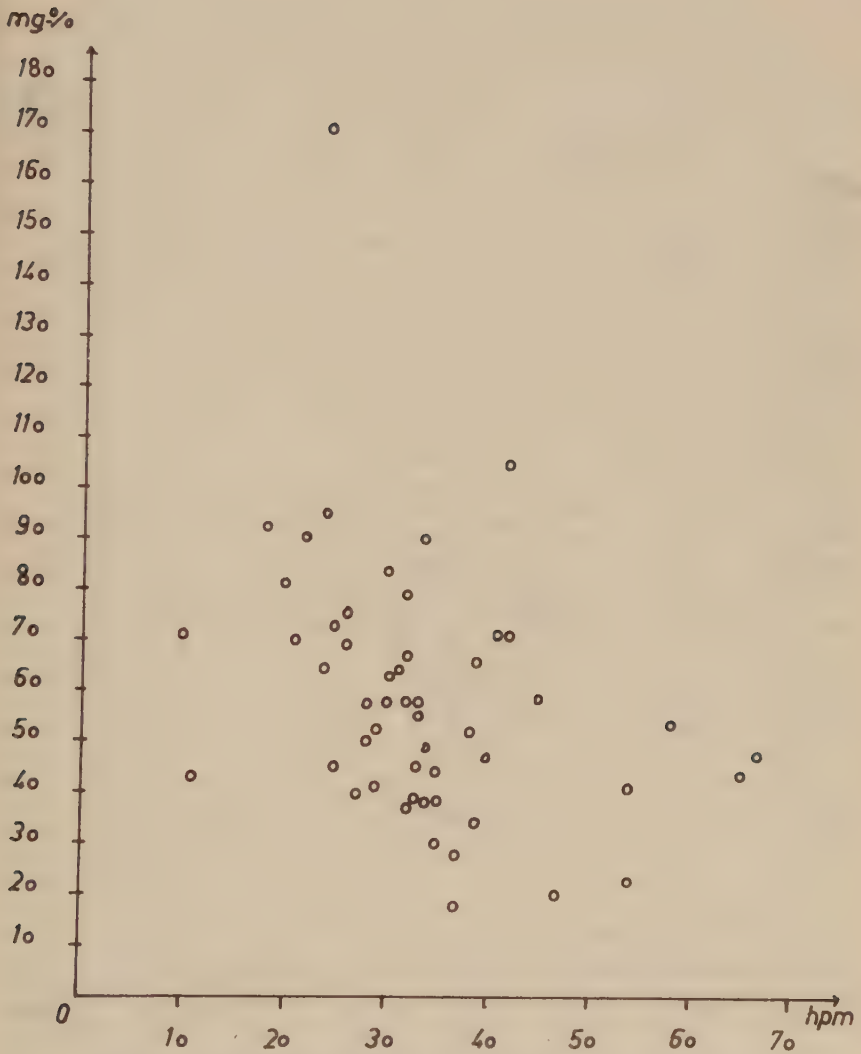


Abb. 5. Auf Hämatokrit bezogene ATP-Konzentrationen im Leichenblut, dargestellt als "Punktwolke".

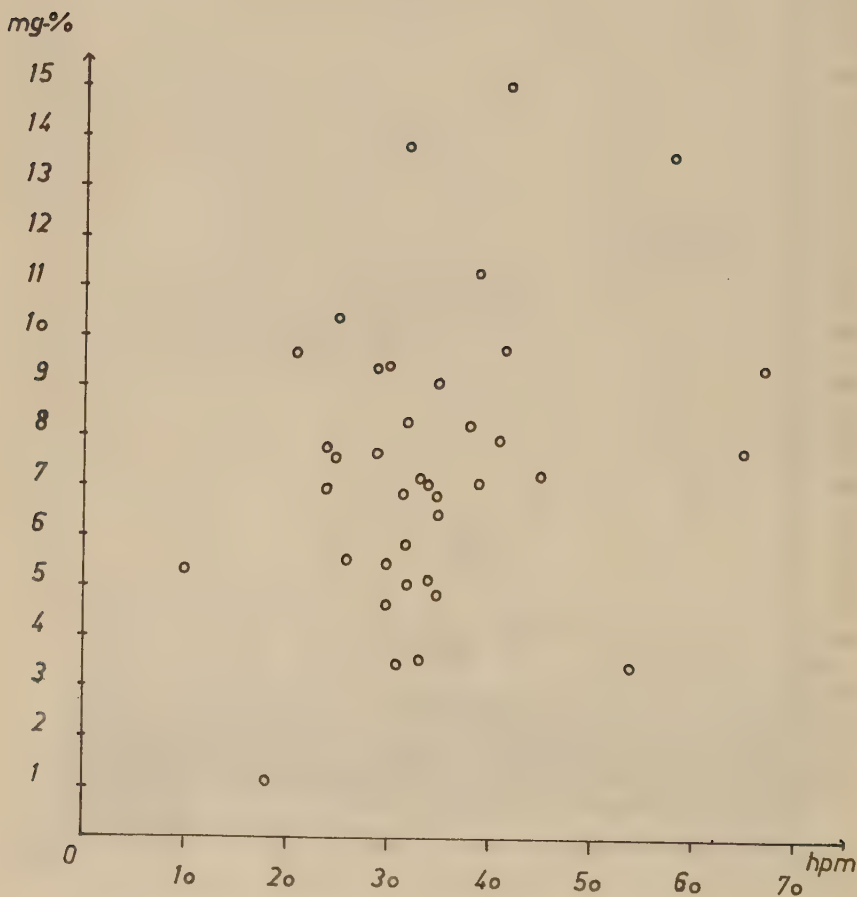


Abb. 6. Auf Hämatokrit bezogene ADP-Konzentrationen im Leichenblut, dargestellt als "Punktwolke".

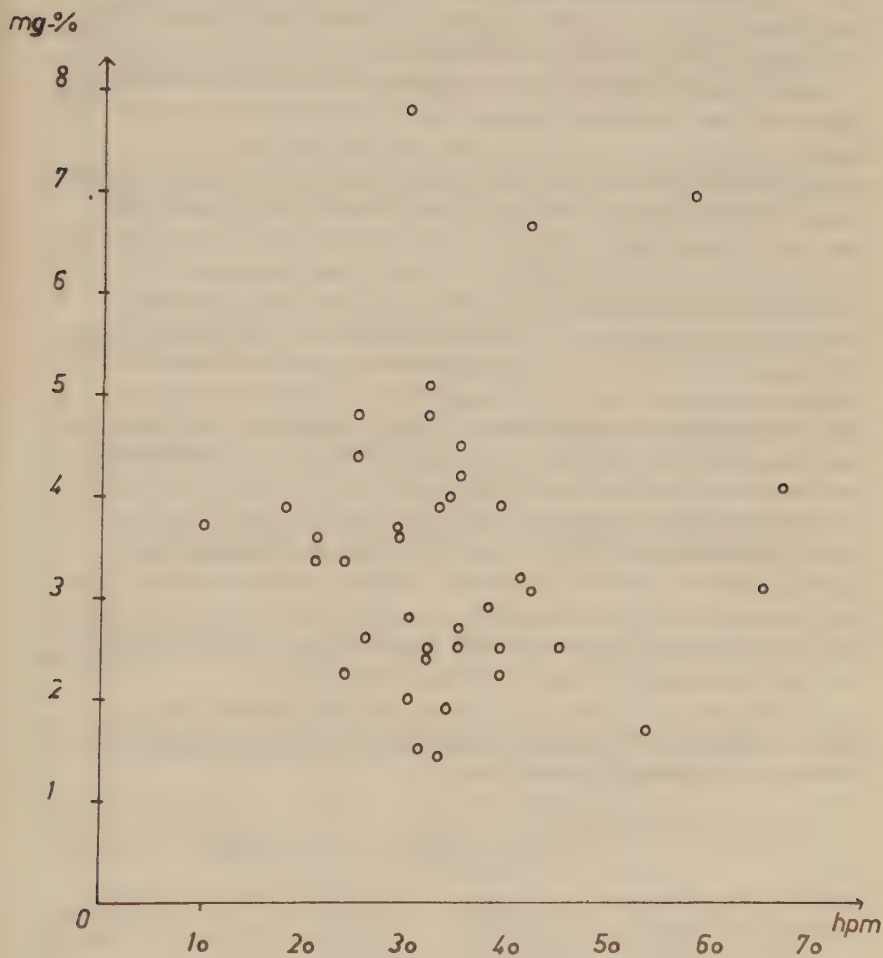


Abb. 7. Auf Hämatokrit bezogene AMP-Konzentrationen im Leichenblut, dargestellt als "Punktwolke".

IV. Zusammenfassung

Im Femoralvenenblut von 53 Leichen wurden mit der optisch-enzymatischen Bestimmungsmethode die ATP-Konzentrationen, ferner bei 38 dieser Leichen in einem Bestimmungsansatz die ADP- und AMP-Konzentrationen ermittelt.

Alle drei Substratkonzentrationen waren im Leichenblut im Vergleich zum Vitalblut erhöht. Als Ursache der postmortalen Konzentrationssteigerung der drei Nukleotide gilt die gesteigerte postmortale Glykogenolyse unter Aufhebung der Permeabilitätsschranken. Die einzelnen Messwerte, bezogen auf den jeweiligen Hämatokritwert, streuten zum Teil beträchtlich in Beziehung zur Leichenzeit. Die mittlere quadratische Abweichung der einzelnen Zeitpunkte geht zum Teil bis über 100%, gerechnet von der unteren Grenze des Sigmawertes. Die Streuung erwies sich als viel grösser als in den Untersuchungsergebnissen der Literatur. In der frühen Leichenzeit fallen die ATP-Werte offenbar steiler ab als bisher beschrieben. Die ADP- und AMP-Konzentrationen steigen mit zunehmendem Leichenalter an. Die Ergebnisse der Literatur konnten in diesen Punkten im Grossen und Ganzen bestätigt werden. In allen untersuchten Fällen waren Differenzen zwischen den Werten aus der rechten und linken Femoralvene derselben Leiche festzustellen. Diese Differenzen lagen für ATP zwischen 3% und 60% der Mittelwerte, für ADP zwischen 1% und 46% und für AMP zwischen 0,5% und 64% der Mittelwerte.

Alles in allem sind die Streuungen der Ergebnisse so gross, dass die Methodik allenfalls unterstützend für eine Todeszeitbestimmung dienen kann.

V. Literatur

Bate-Smith, E. und J. Bendall: Changes in Muscle after Death. Brit. med. Bull. 12, 230, 1956

Bendall, J. und C. Davey: Ammonia Liberation during Rigor Mortis and its Relation to Changes in Adenine and Inosine Nucleotides of Rabbit Muscle. Biochem. Biophys. Acta 26, 93, 1957

Boettge, K., K. Jaeger und H. Mittenzwei: Das Adenylsäure-system. Arzneimittelforsch. 7, 24, 1957

Bücher, Th.: Probleme des Energietransports innerhalb lebender Zellen. Adv. Enzymol. 14, 7, 1952

Claude, B.: Leçons sur la diabète et la glycogénèse animale, Paris 1877, zit. nach Schwarzfischer

Dennemann, H.: Enzymatische Bestimmungen von ATP im Blut. Z. ges. exp. Med. 134, 335, 1961

Döring, G.: Untersuchungen über Beziehungen des postmortalen Stoffwechsels zur Totenstarre des Herzmuskels. Z. gerichtl. Med. 53, 163, 1963

Dvořák, Z.: Breakdown of Adenine Nucleotides in Beef Muscle Post Mortem and its Relation to the Content of Ammonia. Experientia, 4, 133, 1958

Engelhardt, W. and M. Ljubimowa: Myosine und Adenosinetriphosphatase. Nature 144, 668, 1939

Flaschenträger, B. und E. Lehnartz: Physiologische Chemie, Lehr- und Handbuch, Band II "Der Stoffwechsel", Teil 1a: "Das Blut", Berlin usw. (Springer) 1954

Fleckenstein, A., J. Janke, G. Lehner und G. Bauer: Zerfällt ATP bei der Muskelkontraktion? Pflüger's Arch., 259, 247, 1954

Fleckenstein, A.: Der Kalium- Natriumaustausch als Energieprinzip im Muskel und Nerv. Berlin usw. (Springer) 1955

Gerber, J.: Das Adenylsäuresystem - Seine Bestimmungsmethoden, physiologische Bedeutung, pharmakologischen Wirkungen und therapeutische Verwendung. Naturwiss. Rundschau, 11, 56, 1958

Hegglin, R. und E. Lüthy: Der Myocardstoffwechsel. Schweiz. med. Wschr. 88, 1100, 1958

Herbrand, W. und K. Jaeger: Das Adenylsäuresystem. ²Aulendorf, Ed. Cantor (1952)

Hoet, J. and H. Marks: Observations of the Onset of Rigor Mortis. Proceed. Roy. Soc. 100, 72, 1926

Lang, K.: Der intermediäre Stoffwechsel, Berlin usw. (Springer) 1952

Laudahn, G.: Fermentaktivitäten und Konzentrationen von Stoffwechselzwischenprodukten im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten. Klin. Wschr. 37, 850, 1959

Laves, W.: Über die Totenstarre, Z. gerichtl. Med. 39, 194, 1948/49

Laves, W.: Das spektrale Verhalten des Blutes lebender Personen und Verstorbenen im Ultraviolett. Z. gerichtl. Med. 50, 19, 1960

Laves, W.: Agonie. Münch. med. Wschr. 3, 113, 1965

Laves, W.: Agonale Blutserumveränderungen. Z. gerichtl. Med. 56, 197, 1965

Mallach, H. und G. Laudahn: Vergleichende Untersuchungen mit enzymatischen Methoden an Vital- und Leichenblut im Hinblick auf die Todeszeit. Klin. Wschr. 42, 693, 1964

Maurer, H. und K. Pfeffer: Das Verhalten der ATP und der 17-ketosteroide nach Röntgenbestrahlungen von Kaninchenböcken. Klin. Wschr. 31, 902, 1953

Maurer, H. und K. Pfeffer: Tagg. der van Swieten-Ges. Salzburg 1953, Ref. Klin. Wschr. 32, 37, 1954

Maurer, H.: Über die Wirkung ionisierender Strahlen. Klin. Wschr. 32, 37, 1954

Mueller, B.: Gerichtliche Medizin, Berlin usw. (Springer) 1953

Rottino, A., G. Hoffmann und H. Albaum: Adenine Nucleotide Content of Red Blood Cells of Normal Individuals and of Patients Suffering from Hodgkin's Disease and after Diseases. Blood 7, 836, 1952

Schleyer, F.: Postmortale Blutviscosität, Blutzellvolumen, osmotische Erythrocytenresistenz und Blutkörperchensenkung in Beziehung zu Leichenalter und Todesursache. Virchows Arch. 331, 276, 1958

Schwarzfischer, F.: Chemische Vorgänge bei der Lösung der Totenstarre. Z. gerichtl. Med. 39, 421, 1948/49

Stark, G. und F. Weise: ATP, ADP und AMP im Blut während normaler und pathologischer Schwangerschaft sowie unter der Geburt. Arch. Gynäkol. 197, 129, 1962/63

Vogel, G.: Zur quantitativen photometrischen Bestimmung der freien Adeninnucleotide im menschlichen Blut. Arch. exp. Pathol. 233, 499, 1958

Vogel, G.: Das Adenylsäuresystem des menschlichen Blutes bei verschiedenen Krankheiten unter besonderer Berücksichtigung des Formenkreises der Hyperthyreose. Klin. Wschr. 36, 975, 1958

Warburg, O., W. Christian und A. Griesse: Wasserstoffübertragendes Co-Ferment, seine Zusammensetzung und Wirkungsweise. Biochem. Z. 282, 157, 1935

Warburg, O. und W. Christian: Optischer Nachweis der Hydrierung und Dehydrierung des Pyridins im Gärungs-Co-Ferment. Biochem. Z. 286, 81, 1936

Warburg, O. und W. Christian: Gärungsfermente im Blutserum von Tumor-Ratten. Biochem. Z. 314, 399, 1943

Lebenslauf

Am 18.9.1938 wurde ich als Tochter des Fabrikanten Gerhard Frickenstein und seiner Ehefrau Paula, geb. Becker in Essen geboren.

Ostern 1945 wurde ich in Wulmeringhausen/Sauerland eingeschult und wechselte nach dem ersten Grundschuljahr zur Volksschule nach Essen über. Von 1949 bis 1958 besuchte ich die BMV-Schule in Essen, wo ich am 5.2.1958 die Reifeprüfung der Frauenoberschule bestand.

Zur Erlangung der Hochschulreife legte ich gemäss des Erlasses des Kultusministeriums vom 12.12.1953 eine Ergänzungsprüfung in Latein und Mathematik vor einem Prüfungsausschuss in Düsseldorf ab und erhielt danach das Zeugnis der Reife zum Hochschulstudium am 26.10.1959.

Im Wintersemester 1959/60 begann ich das Medizinstudium an der Universität zu Münster/Westf., wo ich am 28.10.1960 das Vorphysikum und am 24.10.1962 das Physikum bestand.

Zwei klinische Semester studierte ich an der Universität Heidelberg, ein weiteres an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Seit dem Sommersemester 1964 war ich an der Universität Marburg immatrikuliert, wo ich am 11.2.1966 mein Medizinisches Staatsexamen bestand.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

- in Münster: Becher, Brettschneider, Eichner, Kappler,
Klemm, Knoche, Lehnartz, Micheel, Rensch,
Schütz, Strugger;
- in Heidelberg: von Baeyer, Bingel, Brauss, Doerr, Hess,
Kirsch, Krecke, Lasch, Lennert, Linder,
Mechelke, Runge, Schipperges, Schwab,
Stoll, Walch;
- in Düsseldorf: Custodis, Derra, Gillmann, Greither, Grün,
Hansen, Idelberger, Irmer, Klinke, Meessen,
Pothmann, Wirth;
- in Marburg: Berendes, Braun-Falco, Buchholz, Gedigk,
Hamm, Hartmann, Hornung, Jakob, Lang,
Linneweh, Martini, du Mesnil de Rochemont,
Rohen, Salfeld, Schleyer, Schmid.

